

Aus dem
Institut für morphologische und funktionelle Veterinär-Pathologie
der Freien Universität Berlin – Fachrichtung Pathologie –
und der
Zentralen Versuchstieranlage im Bundesgesundheitsamt Berlin
(Leiter: Dir. und Prof. Dr. G. G. Wellmann)

**Die Entwicklung des lymphoretikulären Gewebes
bei mit Rotlauf-Impfstoffen
behandelten Schweinefeten unter besonderer
Berücksichtigung der Lymphknoten**

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Jürgen Kordian
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1973
Journal-Nr. 830



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550802_0056

Aus dem
Institut für morphologische und funktionelle
Veterinär - Pathologie der Freien Universität Berlin
- Fachrichtung Pathologie -
und der
Zentralen Versuchstieranlage
im Bundesgesundheitsamt Berlin
(Leiter: Dir. und Prof. Dr.G.G. Wellmann)

DIE ENTWICKLUNG DES LYMPHORETIKULÄREN
GEWEBES BEI MIT ROTLAUF - IMPFSTOFFEN
BEHANDELTEN SCHWEINEFEIEN UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER LYMPHKNOTEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Jürgen Kordian
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1973
Journal-Nr. 330

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorsitzender:	Prof.Dr.H.-J.Sinell
Referent:	Prof.Dr.H.Loppnow
Korreferent:	Prof.Dr.J.Fechner



Tag der Promotion: 11.7.1973

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	3
A. LYMPHKNOTEN	3
1. Organentwicklung und histologische Differenzierung beim Schwein	3
2. Zur Morphologie der Lymphknoten des Schweines	7
3. Zur Histophysiologie der Lymphknoten	10
4. Gitterfasern und Bindegewebsgerüst der Lymphknoten	16
B. PEYERSCHE PLATTEN	18
C. MILZ	20
Organentwicklung und histologische Differenzierung beim Schwein	20
D. THYMUS	22
Organentwicklung und histologische Differenzierung beim Schwein	22
E. IMMUNGLOBULIN- UND ANTIKÖRPERBILDUNG BEIM SCHWEIN	24
1. Fetale Immunglobulin-und Antikörperbildung	24
2. Maternale Immunität in der postnatalen Zeit	26
3. Aktive Immunität in der postnatalen Zeit	27

	Seite
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	30
A. MATERIAL UND METHODE	30
1. Kontrolltiere	31
2. Versuchstiere	31
3. Organentnahme und Fixierung	35
4. Einbettung und Färbung	35
B. ERGEBNISSE	36
1. Befunde in Lymphknoten und Peyer- schen Platten	36
2. Befunde in Thymus und Milz	43
3. Befunde in den übrigen Organen	48
C. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	49
IV. ZUSAMMENFASSUNG	58
V. ABBILDUNGEN	60
VI. LITERATURVERZEICHNIS	70

I. E I N L E I T U N G

Schweinefeten besitzen im letzten Drittel der intra -
uterinen Entwicklung bereits die Fähigkeit zur Immun -
reaktion. Unter physiologischen Bedingungen sind sie zwar
bis zur Geburt zumindest weitgehend unberührt von Antigenen,
die eine spezifische Antikörperbildung auszulösen vermögen.
Es ist bei geeigneter Methodik jedoch möglich, Schweinefeten
intrauterin mit bestimmten Antigenen in Berührung zu bringen
und damit eine Immunität zu erzeugen. Da die unverletzte
Placenta epithelio-chorialis des Schweines die diaplazentare
Passage von Immunglobulinen von der Mutter auf den Feten ver-
hindert, werden Faktoren, die die Immunglobulinsynthese und
Antikörperbildung bzw. ihren Nachweis stören könnten, ausge-
schlossen. Damit stellen Schweinefeten besonders geeignete
Versuchstiere für das Studium immunologischer Vorgänge dar.

Diese günstigen Voraussetzungen wurden in der Zentralen
Versuchstieranlage des Bundesgesundheitsamtes Berlin ge-
nutzt, die Fähigkeit der Schweinefeten, Antikörper gegen
Rotlauf-Impfstoffe zu bilden, in zahlreichen Versuchen zu
prüfen.

Um die dabei ablaufenden Reaktionen auch mit morphologischen
Methoden zu kontrollieren, wurde dem Institut für morpholo-
gische und funktionelle Veterinärpathologie der Freien Uni-
versität Berlin - Fachrichtung Pathologie - die Übernahme
dieser morphologischen Untersuchungen angeboten.

Hierdurch erhielt ich die Möglichkeit, die in dieser Arbeit
aufgeführten Untersuchungen durchzuführen. Meine Aufgabe
war es, festzustellen, welchen Reifungszustand die für eine

Immunreaktion zuständigen Organe, insbesondere die Lymphknoten, daneben aber auch die Peyerschen Platten des Darmes, die Milz und der Thymus, zum Zeitpunkt der Impfung aufweisen und ob in Abhängigkeit von der Impfung eine beschleunigte Organ- und Gewebsreifung eintritt.

Zugleich erhielt Herr W.-P.Viertel die Aufgabe, an demselben Untersuchungsmaterial das Auftreten der für eine Immunreaktion charakteristischen pyroninophilen Zellen nachzuweisen.

II. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

A. L Y M P H K N O T E N

1. Organentwicklung und histologische Differenzierung beim Schwein

Die Lymphknoten gehören nach MILLER (1966) zu den sekundären lymphoiden Organen, die sich später als der Thymus und wahrscheinlich die Tonsillen bzw. die Bursa fabricii bei Vögeln entwickeln.

Die Lymphknotenentwicklung beginnt beim Menschen, Schwein und Kaninchen mit der Umwandlung von Lymphsäcken in Lymphgefäßplexus (KLING, 1904; SABIN, 1902, 1904, 1905; LEWIS, 1909; CLARK, 1912; WISCHNEWEZKAJA, 1932; POLA, 1966).

Bei 2,7 cm langen Schweineembryonen (vergleichende Tabelle des Embryonalwachstums und -alters s.S.4) ist der dorsolateral von der V.jugularis interna im Halsbereich gelegene, sich von der Basis der Vordergliedmaßenknospe bis an die Schädelbasis erstreckende jugulare Lymphsack (Saccus lymphaticus jugularis) nach SABIN (1905) und CLARK (1912) das erste Mal durch Farbstoffinjektion nachzuweisen. Der Lymphsack besitzt nur eine einfache Endothelauskleidung. SABIN spricht auch von einem "Lymphherzen" in Anlehnung an das pulsierende Lymphherz der Amphibien.

Bei 3 cm langen Schweineembryonen beginnt sich aus dem Apex des jugularen Lymphsackes die erste Lymphknotenanlage zu bilden. Eine zweite Lymphknotenanlage entsteht an der vorderen Kurvatur des Lymphsackes beim 3,6 cm langen Embryo (SABIN, 1905; CLARK, 1912). Nach CLARK (1912) entwickeln sich die primären Lymphknoten aus dem jugularen Lymphsack, während sich die sogenannten sekundären und tertiären Lymphknoten von den radiär aus dem Lymphsack aussprossenden Lymphgefäßgruppen bilden. Aus

Vergleichende Tabelle des Embryonalwachstums und-
alters (nach ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING, 1955)

<u>Alter</u>	<u>Schwein</u>
	cm
18 Tage	1,0 - 1,1
2 - 3 Wochen	1,5
4 Wochen	1,8 - 2,0
6 Wochen	4,4 - 4,7
7 Wochen	7,4
8 Wochen	9,0 - 10,0
9 Wochen	13,0 - 14,0
10 Wochen	15,0
12 Wochen	17,0
15 Wochen	18,0
17 Wochen	<u>23,3</u>
20 Wochen	
24 Wochen	
28 Wochen	
34 Wochen	
40 Wochen	
48 Wochen	

der größten vierten Gruppe entstehen z.B. der oberflächliche Cervical-Lymphgefäßplexus und die entsprechenden Lymphknoten.

SABIN verfolgt die im Vergleich zu sekundären und tertiären Lymphknoten früher einsetzende histologische Differenzierung des primären Lymphknotens. Beim 8 cm langen Fetus enthält der Lymphknoten ein mit einer primitiven Arterie verbundenes lymphoides Element und einen lymphatischen Anteil mit primitiven afferenten und efferenten Lymphgefäßen. Beim 13 cm langen Fetus verzweigt sich die Arterie mehrmals. Zu dieser Zeit ist noch keine Kapsel gebildet, so daß die Lymphknotengrenzen durch die Lymphgefäße angegeben werden. Bei 15 - 16 cm langen Feten zeigt sich das erste Auftreten von Retikulinfasern in Follikeln und später in der Kapsel bei 23 cm langen Feten. In diesem Stadium entwickeln sich die ersten faserlosen Trabekel, die zwischen peripheren Sinus und Follikeln knoteneinwärts ziehen.

Das erste Auftreten von histologisch als solche erkennbaren Lymphknoten bei Schweinefeten geben KRUML, KOVARU, LUDVIK u. TREBICHAUSKY (1970a) sowie KRUML, KOVARU, POSPISIL u. TREBICHAUSKY (1970b) mit dem 32. Tag an, während PESTANA, SHORTER u. HALLENBECK (1965) zwischen dem 45. und 50. Tag zum ersten Mal Mesenteriallymphknoten finden, die große, unreife Zellen vom retikulär-lymphoblastischen Typ ohne follikuläre Anordnung enthalten. HEUER (1909) beschreibt bei 8,7 cm langen Feten die beginnende Ausbildung von Mesenteriallymphknoten im Gekröse des Duodenums.

Nach dem 51. Tag sehen KRUML et al. (1970a) und KRUML et al. (1970b) ein historetikulärzelliges Bild des Lymphkno-

tens ohne Differenzierung in Mark und Rinde, aber mit einem System von Sinus, die sich zuerst peripher, dann zentral in Verbindung mit afferenten und efferenten Lymphgefäßen entwickeln (KRUML et al.,1970b).

Zwischen dem 60. Tag (PESTANA et al.,1965) und dem 64. Tag (KRUML et al., 1970a) treten die ersten vereinzelt kleinen Lymphozyten zusammen mit kleineren Mengen von Zellen der extramedullären Hämatopoese auf. Parallel dazu finden KRUML et al.(1970b) im Blut von 38 Tage alten Feten wenige lymphoide Zellen, die vom 60. Tag an Zahl zunehmen.

Ein gehäuftes Auftreten von kleinen Lymphozyten in den Lymphknoten ist zwischen dem 65. und 70. Tage, mit follikulärer Anordnung zum ersten Mal zwischen dem 70. und 80. Tag zu beobachten (PESTANA et al.,1965 und HAJEK, KOVARU u. KRUML,1969). Die Bildung der lymphatischen Follikel ist an die Entwicklung von Blutgefäßen geknüpft (KRUML et al., 1970b). Nach einer signifikanten Vervielfachung der Lymphozyten gegen den 78. Tag erscheint die lymphozytäre Follikelbildung nach KRUML et al.(1970a) in der arttypischen zentralen Lage meist deutlich nach dem 84. Tag.

Vergleichsweise erreicht der Lymphozytengehalt im Blut von 85 Tage alten Schweinefeten einen Durchschnittswert von 3264 Lymphozyten/mm³. Er fällt in der weiteren Entwicklung und steigt gegen Ende der Trächtigkeit wieder an (KRUML et al.,1970b).

KRUML et al.(1970a) stellen fest, daß am 98. Tag in untersuchten Mesenteriallymphknoten 5 % der Zellen den Zellreifungsstadien der erythroiden Reihe und 0,5 % der myeloiden Reihe angehören. Der niedrige Lymphozytengehalt der Lymphknoten steigt auch gegen Ende der Trächtigkeit nicht wesentlich an und beträgt am 102. Tag 16 % der Zellen in mesenterialen und präskapulären Lymphknoten. Zu dieser Zeit sind Zellen der extramedullären Hämatopoese mit 1,8 bis 3,4 % vertreten.

HAJEK, KOVARU u.KRUML (1969) können bei 74 Tage alten Schweinefeten keine Keimzentren in Mesenteriallymphknoten nachweisen.

KRUML et al. (1970 a) und KRUML et al. (1970 b) finden während der Trächtigkeitsperiode keine Keimzentren in den untersuchten Lymphknoten, während PESTANA et al. (1965) einige Keimzentren vor dem Trächtigkeitsende finden, was nach KRUML et al. (1970 b) an dem offenbar infizierten Tiermaterial liegen soll.

PESTANA et al. (1965) beobachten 2 Tage post partum in allen Lymphknoten zahlreiche Keimzentren, aber keine Plasmazellen.

2. Zur Morphologie der Lymphknoten des Schweines

Das Schwein (*Sus scrofa*) nimmt hinsichtlich der Anordnung von Mark, Rinde, Lymphgefäßen und Lymphknötchen im morphologischen Aufbau der Lymphknoten eine Sonderstellung unter den Haussäugetieren ein.

Ähnliche morphologische Abweichungen wie beim Schwein finden sich beim Delphin (MOSKOV, SCHIWATSCHEWA u.BONEV, 1969) und anscheinend auch beim Nashorn (CAVE u.AUMONIER, 1962, 1963).

Schon CHIEVITZ (1881) beschreibt am Beispiel der Mesenteriallymphknoten des Schweines, daß sie gegensätzlich zu den Lymphknoten anderer Tierarten aufgebaut sind. Danach treten die Vasa afferentia durch den Hilus ein und die Vasa efferentia verlassen an mehreren Stellen die konvexe Lymphknotenoberfläche. Das lymphatische Gewebe wird von Trabekeln, die vom Hilus ausstrahlen, durch deutliche Sinus getrennt. Die Sekundärknötchen liegen in engem Kontakt zu diesen Sinus.

BAUM u. HILLE (1908) unterscheiden zwischen zentral liegender Rinde und umgebendem Mark, das sich oft strangförmig durch die Rinde zieht.

GOLDKUHLE (1927) bestätigt die Untersuchungen von BAUM u. HILLE. Die Vasa afferentia treten, wie gewöhnlich von der Rinde umgeben, meistens über Pseudohilus zentral in den Lymphknoten ein, während die von Mark eingehüllten Vasa efferentia an der Peripherie, zuweilen unter Bildung kleiner Hilus, austreten. Die Sekundärknötchen finden sich ausschließlich in der Rinde und sind in einer für das Schwein charakteristischen Weise nicht selten von einer bindegewebigen "Kapsel" umgeben. Daneben beobachtet GOLDKUHLE eigenartige Doppelbildungen von Sekundärknötchen in der Form, daß innerhalb eines bindegewebig begrenzten diffusen Knötchens ein zweites Sekundärknötchen mit hellerem Zentrum und dunkler lymphozytenreicher Sichel eingelagert ist. Kerntrümmer als sogenannte "tingible Körperchen" (FLEMMING, 1885) finden sich besonders in diesen inneren Sekundärknötchen. Ein Randsinus ist nur dann feststellbar, wenn dislozierte Rindenteile bis an die Lymphknotenkapsel reichen.

TRAUTMANN (1926), BAUM u. GRAU (1938), TRAUTMANN u. FIEBIGER (1949), CALHOUN u. SMITH (1958), KRÖLLING u. GRAU (1960), GRAU (1972) und TÖNDURY u. KUBIK (1972) beschreiben ebenfalls die für das Schwein typische Lymphknotenarchitektur.

Die weiten Vasa afferentia treten mit einer Bindegewebsplatte (TRAUTMANN, 1926) an einem Hilus oder Pseudohilus, aber auch an anderen Stellen in das Knötcheninnere ein und münden in ein peritrabekuläres Sinussystem. Den eintretenden Vasa afferentia zugeordnet ist die sonst peripher, hier zentral liegende lymphozytenreiche Rinden - substanz, deren Lymphknötchen (Rindenknötchen) den ersten Kontakt mit den in der Lymphe transportierten Stoffen aufnehmen.

Von dem subtrabekulären Sinussystem strahlen Sinus zur

Peripherie des Knotens aus, lösen sich "markähnlich" auf (BAUM u.GRAU,1938), um dann mit einem Randsinus Verbindung aufzunehmen. Die Vasa efferentia entspringen dem Randsinus und verlassen an verschiedenen Stellen die Oberfläche des Lymphknotens.

HUNT (1968) berichtet, daß ähnlich wie in Lymphknoten der Katze (RÖHLICH, 1928,1930) und der Ratte (KINDRED, 1955) die Keimzentren in den Lymphknoten des Schweines eine helle und eine dunkle Zone haben. Die helle Zone färbt sich weniger an wegen ihres Reichtums an Retikulumzellen, die dunkle Zone stärker durch das häufigere Vorkommen von mittelgroßen Lymphozyten.

Nach HUNTS Untersuchungen befindet sich die helle Zone des Keimzentrums immer an dem der Lymphknotenkapsel abgewandten hilusnahen Pol in Nähe des subtrabekulären Lymphsinussystems. Sie ist hier ferner oft mit einer Lymphozytenkappe versehen. Diese im Vergleich zu anderen Säugern umgekehrte Position ermöglicht den ersten Kontakt mit der in den Lymphknoten eintretenden Lymphe. Die zentrale Lage der Keimzentren spiegelt demnach nur die ungewöhnliche Lymphflußrichtung im Schweinelymphknoten wider.

ANDERSON (1972) kommt bei seinen Untersuchungen an Lymphknoten von keimfreien Ferkeln zu dem Ergebnis, daß das lymphozytenreiche kortikale Gewebe in der Regel benachbart den subtrabekulären Sinus zu finden ist. Manchmal liegt es jedoch in Nähe des subkapsulären Sinus, so als ob der Cortex seine ursprünglich periphere Position beibehalten will. Die subkapsulären und subtrabekulären Sinus sind bei keimfreien im Gegensatz zu konventionell gehaltenen Tieren gut zu sehen. ANDERSON sieht in der Struktur des Schweinelymphknotens eine sich öfter wiederholende Reihenfolge von Kapsel, subkapsulärem Sinus, Rinde und Mark, die zur Erhöhung des Rindenvolumens und womöglich zu erhöhter immunologischer Fähigkeit führt.

BINNS u. HALL (1966) untersuchen die Lymphe von jungen Schweinen nach Anlegung von Lymphgefäßfisteln. Sie finden einen hohen Lymphozytengehalt im Blut, aber einen auffallend niedrigen in der Lymphe bei vergleichsweise großen Lymphknoten. Es kann also keine nennenswerte Rezirkulation von Lymphozyten über die Lymphe stattfinden. Sie vermuten, daß die für Immunantworten erforderlichen großen Lymphozytenmengen im Schweinelymphknoten über das Blutgefäßsystem an- bzw. abtransportiert werden.

3. Zur Histophysiologie der Lymphknoten

FLEMMING (1885) beschreibt als erster die Keimzentren der Lymphknoten eingehender und definiert sie als helle Zentren mit dunklem Mantel, in welchen das Retikulum oftmals konzentrisch angeordnet ist. Diese Gebilde werden von ihm als Sekundärknötchen bezeichnet. Nach FLEMMING bilden sich die kleinen Lymphozyten im Zentrum des Sekundärknötchens, gelangen durch zentrifugalen Druck in die Peripherie, um die dunkle Schale zu bilden.

MARCHAND (1913) äußert nach Beobachtungen an Lymphknoten vom Menschen und Meerschweinchen als erster Zweifel an der "Keimzentrumstheorie" FLEMMINGS, weil die oft scharfe Abgrenzung der Keimzentren gegen den Lymphozytenmantel eine Entstehung von Lymphozyten aus Keimzentrumszellen kaum möglich erscheinen läßt.

Gegen die Auffassung, daß die wichtigste Aufgabe der Keimzentren in der Bildung von Lymphozyten besteht, nehmen z.B. auch HELLMAN (1921), HEIBERG (1923, 1924/1925) und HEILMANN (1926) Stellung.

HELLMAN (1921, 1943) begründet nach seinen Untersuchungen an menschlichen Lymphknoten und Milzen die Theorie von den "Reaktionszentren". Er sieht die Sekundärfollikel als Reaktionszentren gegen eindringende entzündliche und

toxische Reize verschiedener Art an und betont, daß sie nach seinen Beobachtungen nicht die Hauptbildungsstätten der Lymphozyten sein können.

In diesen "Reaktionszentren" oder "Leistungsmittelpunkten" nach HEIBERG (1924-25) findet HEIBERG (1923) bei Untersuchungen von menschlichen Tonsillen regelmäßig Phagozytose zerfallener Lymphozyten, während gleichzeitig zahlreiche Mitosen zu beobachten sind. Er nimmt eine Einschmelzung der ein Keimzentrum umgebenden Lymphozytenrandzone durch Phagozytose-tätigkeit der Keimzentrumszellen an.

HEILMANN (1926) untersucht Lymphknoten vom Menschen und bezeichnet die Sekundär-follikel ihrer Funktion nach als Immunitätsorgane mit phagozytierenden Eigenschaften. Die Sekundär-follikel sollen erst nach der Geburt erscheinen; ein früheres Auftreten ist als pathologisch anzusehen.

EHRICH (1929a, 1929b, 1931) gibt eine Beschreibung und Einteilung der Sekundärknötchen in bestimmte Gruppen nach Untersuchungen an Lymphknoten beim Menschen und Kaninchen. Die s o l i d e n S e k u n d ä r k n ö t c h e n bestehen fast ausschließlich aus kleinen Lymphozyten und stellen die kleinsten und genetisch jüngsten Sekundär-follikel dar. Die F l e m m i n g ' s c h e n S e k u n d ä r k n ö t c h e n haben ein helles Zentrum mit grossen, chromatinarmen Zellen und eine dunkle lymphozytenreiche Randzone. Diese Sekundärknötchenart entsteht vornehmlich nach schwacher Reizeinwirkung aus soliden Sekundärknötchen, während sie sich nach besonders starken Reizen direkt aus lymphatischem Gewebe bildet. Die Ü b e r g a n g s s e k u n d ä r k n ö t c h e n sind als Auflösungsstadien der Flemming'schen Sekundärknötchen zu verstehen und können in lymphoides Gewebe übergehen. Sie enthalten neben undifferenzierten Mesenchymzellen vor allem Retikulumzellen und Lymphozyten verschiedener Größe. Die P s e u d o s e k u n d ä r k n ö t c h e n schließlich sind viel größer als Sekundärknötchen. Sie lassen sich aus allen drei vorgenannten Formen ableiten und stellen knöt-

chenförmig angeordnetes lymphoides Gewebe dar.

EHRICHs Ansicht, daß die soliden Sekundärknötchen als Vorstufe der eigentlichen Sekundärknötchen (FLEMming'scher Typ) zu verstehen sind, glaubt RUDEBECK (1932) aufgrund seiner Untersuchungen an Kaninchen bestätigt.

Andere Autoren, wie WÄTJEN (1925 a,b) und ROTTER (1927) sehen in den soliden Sekundärknötchen Ruheformen der Flemming'schen Sekundärknötchen, während EHRICH (1931) und HELLMAN (1943) keine "ruhenden Sekundärknötchen" finden können.

JECKELN (1932-33) untersucht die Umwandlungsmöglichkeiten der Lymphknötchen beim Menschen, Kaninchen und der Maus. Er schlägt vor, die Übergangsssekundärknötchen EHRICHs U m b a u k n ö t c h e n zu nennen, weil in ihren sehr hellen Zentren besonders die retikulären "Stützzellen" unter Abnahme der "Lymphzellen" hervortreten.

FISCHER (1937) modifiziert die Einteilung der Sekundärknötchen nach EHRICH unter Einführung neuer Bezeichnungen wie P r i m ä r-, S e k u n d ä r- und T e r t i ä r- k n ö t c h e n. Die Primärknötchen entsprechen den soliden Sekundärknötchen, die Sekundärknötchen den Flemming'schen Sekundärknötchen und die Tertiärknötchen den Pseudosekundärknötchen. Die auffallend großen Tertiärknötchen stehen in "genetischem Zusammenhang" mit den sie oft umgebenden kleineren Primär- und Sekundärknötchen, die als Aussprossungen der Tertiärknötchen zu verstehen sind.

Der Einteilung von FISCHER (1937) schließt sich EHRICH (1946) an.

THORBECKE (1959) definiert Primär- und Sekundärknötchen im Sinne von FISCHER (1937). Er bezeichnet verschiedene Entwicklungsstadien der Sekundärknötchen bei Ratten mit

a c t i v e c e n t e r s , c l e a r c e n t e r s und b a r e c e n t e r s . Die a c t i v e c e n t e r s sind gekennzeichnet durch viele mittlere und einige große Blasten mit reger Mitosetätigkeit. Außerdem finden sich in ihnen einige verstreute Phagozyten. Eine mehr inaktive Form stellen die c l e a r c e n t e r s dar, deren Zellbild vor allem von Retikulumzellen, Phagozyten und wenigen verstreuten Lymphozyten geprägt ist. Den b a r e c e n t e r s fehlt der dichte Mantel aus kleinen Lymphozyten.

Neuere, auf Experimenten an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten beruhende Darstellungen über die Entwicklung und Bedeutung der Sekundärknötchen im postnatalen Leben finden sich bei CONWAY (1937), GYLLENSTEN (1950, 1954), RINGERTZ u. ADAMSON (1950), GRUNDMANN (1958a, 1958b) und LENNERT (1961).

Schon innerhalb von 24 Stunden bilden sich nach Einwirkung eines entsprechenden Reizes kleine Anhäufungen von basophilen großen Germinoblasten, die sich durch mitotische Teilung vermehren. Wenn diese Germinoblastennester frei in der Lymphknotenpulpa liegen, können sie als "nackte Keimzentren" bezeichnet werden. In diesen Keimzentren liegen große Retikulumzellen, die in der Lage sind, entstehende Kerntrümmer zu phagozytieren. Etwa eine Woche nach Bildung der ersten Germinoblastennester lassen sich vollentwickelte "floride Sekundärknötchen" beobachten. Diese bestehen aus einem hellen Zentrum und einem peripheren Saum von Lymphozyten. Die Lymphozyten liegen zwischen konzentrisch angeordneten Fasern. Das helle Zentrum ist bis auf wenige kollagene Fasern und einige noch unentwickelte Gitterfasern fast faserfrei. In dem Blütestadium der Sekundärknötchen fallen in den Zentren geschwollene Retikulumzellen auf, die Kerntrümmer phagozytiert haben.

Neben großen Germinoblasten finden sich jetzt mehr und mehr mittlere und kleinere Formen. Wenn der Reiz zur Zentrenbildung wegfällt, entsteht nach einigen Wochen ein "inaktives Sekundärknötchen". Dieses Ruhestadium ist durch abnehmende Größe und unscharfer Grenze zwischen Zentrum und Lymphozytenmantel gekennzeichnet. Der breiter werdende Lymphozytenwall hat einen geringeren Fasergehalt als die umgebende Pulpa.

Nach LENNERT (1961, 1966) stellen die Zentren der Sekundärknötchen in erster Linie Keimzentren dar, wobei gleichzeitig die Bildung von Lymphozyten als "Reaktion" auf einen lymphopoetischen Reiz anzusehen ist.

Unter Keimzentren versteht LENNERT germinoblastenhaltige Gebilde, die "nackt" oder von einem Lymphozytenwall umgeben sein können.

Nach LENNERT (1966) bestehen die Keimzentren aus einem optisch dunkleren, zellreichen Teil mit mitotischer Aktivität und einem helleren, zellarmen Teil.

Der basal liegende dunklere Teil besteht vorwiegend aus mittelgroßen Germinoblasten. Hier findet zuerst eine lymphozytäre Proliferation statt. Die neugebildeten Zellen gelangen dann über die hellere Zone in die ihr aufsitzende Lymphozytenkappe. In diesen Keimzentren lassen sich kleine, mittlere und große Germinoblasten, basophile Stammzellen, große Retikulumzellen und Plasmazellen mit ihren Vorstufen unterscheiden.

Die Germinoblasten haben einen schmalen basophilen Plasmaum und einen rundlich-ovalen, hellen Kern mit mehreren Kernkörperchen. Im Gegensatz dazu besitzen die basophilen Stammzellen ein breites, stark basophiles Plasma und ebenfalls kräftig basophile Nukleolen in einem oft ovalen Kern. In dem oxy- bis neutrophilen Protoplasma der Retikulumzellen findet sich ein schwach anfärbbarer, bläschenförmiger Kern. Letztlich unterscheidet LENNERT noch sog. Germinozysten, die als Vorstufen der Germinoblasten gedeutet werden. Sie sind polymorphkernig und haben kaum einen Plasmaum.

Nach ORTEGA u.MELLORS (1957), WHITE (1960), NOSSAL, AUSTIN u.ADA (1965), NOSSAL u.MÄKELÄ (1962), NOSSAL (1965), MOVAT u.FERNANDO (1965) und LENNERT (1966) sind die Keimzentren am Geschehen der Antikörperbildung beteiligt. Bei einer primären Antigenreizung wird das Antigen außer in den Marksträngen auch in den Primär - follikeln der Rinde abgelagert. In diesen präexistenten Keimzentren bilden sich dann basophile Stammzellen, die nach Auswanderung in die Pulpa in der Lage sein sollen, sich in Plasmazellen umzuwandeln. Im folgenden setzt eine humorale Antikörperproduktion der Plasmazellen ein. Das Maximum von Antikörpern im Blut wird schon erreicht, noch ehe die Keimzentren ihre maximale Größe und Zahl erreichen. Als Folge eines sekundären Antigenreizes kommt es zu überschießender Proliferation der basophilen Stammzellen in den Keimzentren. Die bei dem ersten Kontakt mit Antigen im Keimzentrum gebildeten sog."im-printed" Zellen erinnern sich bei einer zweiten Antigenberührung daran und bilden sich dann in antikörperbildende Zellen um. Solche Zellen mit immunologischem Gedächtnis werden "memory cells" genannt.

4. Gitterfasern und Bindegewebsgerüst der Lymphknoten

Nach KRÖLLING u. GRAU (1960) und LENNERT (1961) finden sich in der Kapsel und in den von ihr ins Lymphknoteninnere ausstrahlenden Trabekeln neben kollagenen Fasern wechselnde Mengen an elastischen Fasern und glatter Muskulatur. Die Lymphknotenkapsel ist am Hilus unterbrochen, so daß hier das lymphoretikuläre Gewebe Verbindung mit dem umliegenden Binde- und Fettgewebe aufnimmt.

ROESSLE u. YOSHIDA (1909), ORSOS (1926), EHRICH (1929b, 1931, 1946), CONWAY (1937) und DENZ (1947) beschreiben in ihren Untersuchungen die Lymphknotenarchitektur beim Menschen, Kaninchen und Meerschweinchen, insbesondere die Menge und Anordnung der retikulären Gitterfasern. Die Gitterfasern bilden ein ziemlich regelmäßiges Netzwerk, dessen Maschen eine durchschnittliche Weite von 20 μ haben. Die Anordnung der Retikulinfasern erfolgt in Form von Rhomben-Dodekaedern, wodurch sich ein retikulär-trajektorieller Aufbau ergibt. Bei Kompression des Netzwerkes werden die Maschen zu schmalen Spalten abgeplattet, wie es z.B. bei starker Lymphopoese im Lymphozytenwall von floriden Keimzentren zu beobachten ist. Die Lymphknotenpulpa ist im Vergleich zu Primär- und Sekundärknötchen faserreicher. Innerhalb der Pulpa enthält das Mark mehr Fasern als die Rinde. In den Lymphsinusoiden sind die retikulären Fasern am spärlichsten vertreten. In den Lymphknötchen ändert sich die Dichte des Fasergerüsts durch beständigen Umbau. Besonders bei starker Zellvermehrung erfolgt eine Zersprengung des Retikulinnetzes, wie es in Keimzentren zu sehen ist.

Nach KIHARA (1956) bedingt die Einlagerung von Lymphozyten in embryonale popliteale Lymphknoten eine Ablösung bereits vorhandener kollagener Fasern durch argyrophile Fasern. Die Gitterfasern werden umgekehrt durch kollagene Fasern ersetzt, wenn im Experiment durch Stickstofflost die Lymphknotenpulpa von Lymphozyten entblößt wird.

SCHULZE (1965) untersucht elektronenmikroskopisch die tierspezifisch zellarmen peripheren Bezirke der Popliteallymphknoten des Schweines und prüft insbesondere die Beziehungen zwischen Retikulumzellen und Fasern. Im lockeren retikulären Gewebe liegen wenig differenzierte Retikulumzellen, die sich mit ihren langen Zytoplasmafortsätzen verflechten können. Die retikulären Fasern liegen immer deutlich extrazellulär, wie dies auch frühere Untersuchungen an Lymphknoten von Affen, Ratten, Kaninchen und Mäusen bestätigt haben (FRESEN u. WELLENSIEK, 1958; SORENSON, 1960; MOE, 1960, 1963; HAN, 1961 und CLARK, 1962). Im Bereich der peritrabekulären Sinusoide umhüllen die Retikulumzellen die retikulären Fasern vollständig und in der Lymphknotenpulpa nur zum Teil. Die retikulären Fasern sind wie die Bindegewebsfasern aus kollagenen Fibrillen, Mikro - fibrillen und elastischem Material zusammengesetzt. Die Retikulumzellen sind in einem netzförmigen Verband angeordnet, in dem jedoch immer Zellgrenzen bestehen. Es kann zum Verhaften benachbarter Zellen kommen, indem die äußeren Lamellen der beiden je dreischichtigen Plasma - membranen eine gemeinsame Lamelle bilden.

B. PEYERSCHE PLATTEN

In der zugänglichen Literatur finden sich bei Schweinefeten nur spärliche Hinweise auf die embryonale Entwicklung und die histologische Differenzierung des lymphoiden Gewebes im Darm, besonders der Peyerschen Platten.

HEUER (1909) deutet eine mögliche Differenzierungsstufe an, wenn er schreibt, daß sich etwa am 51.Trächtigkeitstag Mesenteriallymphknoten herausbilden und Lymphgefäße die Dünndarmwand durchdringen.

HAJEK, KOVARU u.KRUMML (1969) finden bei mit ϕ X174-Bakteriophagen stimulierten Schweinefeten vom 74.Tag an Lymphknötchen ohne Keimzentren in der Tunica submucosa des Ileums.

KRUMML et al.(1970a) und KRUMML et al.(1970b) berichten, daß sich vom 77.Tag an kleine Lymphozyten in follikelähnlichen Aggregaten in der Lamina propria mucosae und im Stroma der Zotten des Endileums beobachten lassen. Am 84.Tag sind es schon typische follikuläre Bildungen von kleineren Ausmaßen, die gegen Ende der Trächtigkeitsperiode zunehmen.

CARLENS (1928) findet postnatal bei 1-5 Tage alten Ferkeln im Dünndarm 8-18 Peyersche Platten. Das Verhältnis des Gesamtgewichts der Platten zum Gewicht des Dünndarms beträgt 1:11,6.

DOUGHRI, ALTERA u.KAINER (1972) beobachten bei 18-20 Wochen alten Rinderfeten gut entwickelte Peyersche Platten, die sich zuerst im Jejunum, später im Ileum bilden. Die größte Zahl von Peyerschen Platten besitzt das Jejunum, gefolgt vom Duodenum, Ileum, Ileocaecalclappe und der proximalen Schleife des Colon ascendens.

Nach KRÖLLING u. GRAU (1960) stellen die Peyerschen Platten im postnatalen Leben Anhäufungen von dicht nebeneinander liegenden Lymphknötchen dar. Die Peyerschen Platten bilden meist an der dem Gekröseansatz gegenüber liegenden Seite des Darmes plattenartige Erhöhungen oder Vertiefungen in der Schleimhaut. Die Platten können aus wenigen (2-5) Einzelknötchen zusammengesetzt sein oder sie enthalten so viele Lymphknötchen, daß meterlange Platten, z.B. beim Schwein bis zu 3,5 m, gebildet werden. Im Dickdarm kommen vorzugsweise Einzelknötchen vor, während im Dünndarm häufiger Platten anzutreffen sind. Im Bereich mechanischer Verschlusseinrichtungen des Darmes (z.B. Ileocaecalclappe) findet sich gehäuft lymphoretikuläres Gewebe in Form von Platten. In der Regel liegen die Peyerschen Platten in der Tunica submucosa, jedoch wird oft die darüberliegende Lamina muscularis mucosae durchbrochen oder zur Seite gedrängt. Dies geschieht dadurch, daß Lymphozyten aus den epithelwärts gerichteten Lymphozytenabwehrkappen bis in die Darmzotten vordringen und diesen eine konische oder geblähte Form geben. Häufig ist auch die Darmmuskulatur im Bereich der Peyerschen Platten schwächer als sonst ausgebildet.

C. M I L Z

Organentwicklung und histologische Differenzierung beim Schwein

Nach THIEL u.DOWNEY (1921) entwickelt sich die Milz beim Schwein aus dem Mesenchym im linken dorsolateralen Teil des Mesenteriums. Zuerst kann keine scharfe Unterscheidung zwischen Coelomepithel und dem Mesenchym des Mesogastriums gemacht werden. Nach Ausbildung eines "splenic rudiment" beim 15 mm langen Embryo teilt eine Grenzmembran die Peritonealzellen vom Mesenchym ab.

KRUML et al. (1970 b) weisen die Milzanlage vom 22. Tag der Trächtigkeit an bei Schweineembryonen nach.

Nach THIEL u.DOWNEY (1921) beginnt bei 3-4 cm Länge die Aktivität blutformender, mesenchymaler Zellen, während die Erythropoese erstmals bei 4-6 cm langen Feten in Gang kommt. Durch Verzweigung der mesenterialen Arterie bildet sich ein feines kapilläres Netzwerk, das mit Arterien und Venen kommuniziert. Das offene Blutgefäßsystem beginnt sich bei 6-7 cm langen Feten auszubilden, indem das Kapillarnetz Verbindung mit primitiven Sinus aufnimmt. PESTANA et al. (1965) erkennen zum ersten Mal bei 40-45 Tage alten Schweinefeten die Milz, die neben retikulären und erythropoetischen Zellen spärliche Ansammlungen von Lymphozyten enthält.

In guter Übereinstimmung beschreiben KRUML et al. (1970 b) die beginnende Differenzierung der weißen Pulpa mit 44 Tagen, THIEL u.DOWNEY (1921) bei 6 cm langen Feten, indem sich um kleine Arterien ein lymphoider Mantel aus mesenchymaler Grundstruktur und eingelagerten Lymphozyten bildet.

PESTANA et al. (1965) dagegen finden die histologischen Beweise für die frühe Entwicklung der roten und weißen Pulpa erst bei 55 Tage alten Feten.

Nach KRUML et al. (1970 a) beginnt vom 51. Tage an eine starke extramedulläre Hämatopoese. Die retikuläre Grundstruktur wird durch Anhäufung von hämatopoetischen Zellen maskiert, so daß weiße und rote Pulpa nicht unterscheidbar sind. Die Erythropoese erfährt eine Steigerung mit Ausbildung einer pulpaähnlichen Struktur bei 15-17 cm langen Feten (THIEL u DOWNEY, 1921). Obwohl die Zahl und die Größe der hämatopoetischen Areale zum Trächtigkeitsende graduell abnimmt, bleibt eine Aktivität mit Betonung der erythroiden Reihe.

Die Zellen der myeloischen Reihe nehmen nach vorübergehendem Abfall zwischen dem 51. und 60. Tag nur mäßig bis zum Geburtstermin zu (KRUML et al., 1970 b).

Zwischen dem 70.-100. Tag beobachten KRUML et al. (1970 a) in Verbindung mit der Differenzierung von roter und weißer Pulpa Areale von demaskierten Retikulumzellen. Darunter verstehen die Autoren relativ undifferenzierte Bindegewebszellen, die mit einem retikulären Fasernetz verbunden sind.

Eine konzentrische, periarterioläre Anhäufung von kleinen Lymphozyten und Retikulumzellen in Form von Follikeln erfolgt vom 85. Tag an.

Bis zum fetalen Alter von etwa 98 Tagen findet sich nach denselben Autoren ein schneller Anstieg des Milzgewichtes.

Hierüber gibt der Milzindex $i = \text{Milzgewicht (mg)} / \text{Körpergewicht (g)}$ Auskunft. Dieser Wert steigt linear zwischen dem 50.- 100. Tag von $i = 0,40$ bis $1,21$ an, um nach dem 100. Tag abzufallen. KRUML et al. (1970 b) finden niemals Keimzentren in der Milz der untersuchten Feten.

D. THYMUS

Organentwicklung und histologische Differenzierung
beim Schwein

Der Thymus des Schweines entstammt der 3.Schlundtasche (BORN,1883; KASTSCHENKO,1887; BELL,1906; ZOTTERMAN,1911 und BADERTSCHER,1915a). Es herrscht keine Übereinstimmung über die Frage der Beteiligung ento- und ektodermalen Gewebes an der Thymusbildung.

Nach FISCHELIS (1885) entwickelt sich der Thymus aus einer vom Epithel der 3.äußeren und inneren Kiemenfurche gemeinsam gebildeten Anlage. KASTSCHENKO (1887) erörtert die Möglichkeit der Beteiligung des Ektoderms an der Bildung des epithelialen Thymusanteils. Er kommt auch wie ZOTTERMAN (1911) zu dem Ergebnis, daß sich der Thymus superficialis im Ganzen und der Thymuskopf zum Teil aus dem ektodermalen Ductus praecervicalis entwickeln. FOX (1908) bestätigt die Angaben KASTSCHENKOs weitgehend.

BADERTSCHER (1915a) vertritt ebenfalls die Ansicht, daß der Thymus von ento- und ektodermaler Herkunft ist.

So sollen sich der Thymus superficialis und die Pars intermedia aus dem Cervikalbläschen bilden und sind damit rein ektodermalen Ursprungs. Das Caput thymi ist ekto- und entodermaler Herkunft, weil es sich durch Zusammenschluß eines Teils des Cervikalbläschens mit dem vorderen Ende des epithelialen Divertikulums der 3.Schlundtasche bildet. Die übrigen cervikalen und thorakalen Segmente sind rein entodermaler Abstammung.

Nach BELL (1906) entwickelt sich die Thymusanlage beim 8 mm langen Embryo aus dem craniolateralen Teil der 3. Schlundtasche. Die epitheliale Anlage des Thymus erscheint nach KEIBEL (1897), BADERTSCHER (1915a, 1915b) und PATTEN (1948) etwa am 22.Trächtigkeitstag.

Nach BADERTSCHER (1915b) beginnt die Histogenese des Thymus mit dem rein epithelialen ersten Stadium, welches von der Ausstülpung aus der 3. Schlundtasche und der Bildung des Cervikalbläschens bis zum Erscheinen der ersten Thymuslymphozyten reicht. Der epitheliale Thymus stellt eine synzytiale Masse dar, die reich an Vakuolen ist. Die Infiltration von zuerst großen Lymphozyten aus dem umgebenden Mesenchym leitet das zweite Stadium der Histogenese ein. Die ersten Lymphozyten im Thymus erscheinen nach KRUML et al. (1970 b) am 28. Tag, nach BADERTSCHER (1915 b) bei 2,5 - 3,0 cm langen Schweineembryonen und nach BELL (1906) und PESTANA et al. (1965) bei 3,5 - 5,0 cm Länge.

Die beginnende Differenzierung des Retikulums in Mark und Rinde erfolgt bei 6,0 - 7,5 cm langen Feten (BADERTSCHER, 1915b; PESTANA, 1965). Das Retikulum ist epithelialen Ursprungs und bildet sich nach BADERTSCHER passiv durch Füllung seines Maschenwerkes mit Lymphozyten. Die ersten Hassall'schen Körperchen, nach BELL (1906) und BADERTSCHER (1915b) epithelialer Herkunft, erscheinen vor dem 50. Tag (BELL, 1906; PESTANA et al., 1965), nach KRUML et al. (1970 a) am 64. Tag.

Vom 77. Tag bis zum Geburtstermin ähnelt die morphologische Struktur sehr der frühen postnatalen Phase, denn Rinde und Mark sind gut unterscheidbar. Hämatopoetische Zellen der myeloiden und erythroiden Reihe finden sich in den Interlobularsepten und im Thymus selbst (KRUML et al., 1970 a; KRUML et al., 1970 b). Die Zellularität bezogen auf 1 g Thymusgewicht steigt nach KRUML et al. (1970 b) vom 51.-98. Tag an, um dann vom 98.-112. Tag der Trächtigkeit abzufallen. Die gleiche Tendenz findet sich bei der zytologischen Analyse der einzelnen Zelltypen.

Die extramedulläre Hämatopoese im Thymus kennzeichnet das dritte Stadium der histologischen Entwicklung nach BADERTSCHER (1915b).

E. IMMUNGLOBULIN- UND ANTIKÖRPER- BILDUNG BEIM SCHWEIN

Bis in die neuere Zeit herrschte die Meinung vor, daß Schweinefeten nicht zur Immunglobulinbildung und damit zur Bildung von Antikörpern befähigt sind.

Eine Übertragung maternalen Immunglobuline auf diaplazentarem Wege wird durch die Placenta epitheliochorialis verhindert (JAKOBSEN u.MOUSTGAARD,1950; STAUB u.BOGUTH,1956; OLSSON,1959a; RUTQUIST,1958; KIM, BRADLEY u.WATSON,1966 und MILLER,1966).

Vor der Geburt können Abwehrstoffe vermutlich nur durch Plazentarschädigung auf die Feten übertragen werden (KIM, BRADLEY u.WATSON,1966; WELLMANN, REBLIN u.WORMUTH,1972b und WELLMANN u.REBLIN,1972c).

1. Fetale Immunglobulin- und Antikörperbildung

RUTQUIST (1958) kann im Blutserum von 70 und 100 Tage alten Schweinefeten sowie bei Neugeborenen Albumine gegen α - und β -Globuline abgrenzen, während Gammaglobuline nicht nachweisbar sind.

Nach STERZL, KOSTKA, RIHA u.MANDEL (1960) sind kurz vor dem Geburtstermin durch Kaiserschnitt entwickelte Ferkel in der Lage, aktiv Antikörper zu bilden.

BINNS (1967) injiziert Schweinefeten intraperitoneal am 60., 80. und 104. Trächtigkeitstag allogene Knochenmark- und lymphatische Zellen und überträgt diesen Feten Hautstücke der Zellspender am 10.-12. Tag nach der Geburt. Die am 60. Tag injizierten Feten zeigen Immuntoleranz, während die am 80. und besonders die am 104. Tag behandelten Feten frühestens 4 Tage nach der Hautübertragung mit einer Abstoßung der Transplantate als Ausdruck der Sensibilisierung antworten.

FENNESTAD, BORG-PETERSEN u. BRUMMERSTEDT (1968) inokulieren 9 von 12 Schweinefeten am 60. Trächtigkeitstag attenuierte Leptospirenkulturen in die Amnionhöhle. Jeweils 3 Feten bekommen *Leptospira pomona*, *saxkoebing* und *grippotyphosa*. Nach Hysterektomie und Entblutung am 101. Tag weisen die Autoren bei allen 3 mit *Leptospira grippotyphosa* infizierten Feten im Serum Gammaglobulin und bei 2 von ihnen spezifische leptospirale Antikörper nach. Die Untersucher schlossen daraus, daß Schweinefeten wenigstens zwei Wochen vor dem Geburtstermin in der Lage sind, Gammaglobulin und Antikörper gegen *Leptospira grippotyphosa* zu bilden.

HAJEK, KOVARU u. KRUML (1969) finden, daß 70 Tage alte Schweinefeten schon 4 Tage nach der Injektion von $\phi \times 174$ -Bakteriophagen in die Nabelvene neutralisierende Antikörper zu bilden vermögen. Die Antikörperproduktion ist der Antigendosis direkt proportional.

Nach SCHULTZ, WANG u. DUNNE (1971) können Schweinefeten vom 74. Trächtigkeitstag an aktiv Antikörper gegen Schaferythrozyten bilden.

Schweine eignen sich wegen ihrer für maternale Antikörper undurchlässigen Placenta epitheliochorialis gut für immunbiologische Untersuchungen. Ein unerwünschter Antigenkontakt und die Aufnahme maternalen Antikörper können bei der Geburt weitgehend verhindert werden, wenn Schweinefeten unter keimfreien Bedingungen in Operationsisolatoren vom Muttertier entbunden werden (WELLMANN, WORMUTH u. REBLIN, 1972a).

Nach WELLMANN, REBLIN u. WORMUTH (1972b) lassen sich im Serum unbehandelter Schweinefeten, die durch keimfreie Schnittentbindung geboren werden, mit Hilfe der Immunelektrophorese geringe Mengen von Serumglobulinen nachweisen, die höchstwahrscheinlich Immunglobuline darstellen. Zum direkten Nachweis werden die aufgetrennten Fetenseren gegen Anti-

Fetenseren angesetzt. Besonders im indirekten Nachweis sind die Immunglobuline durch Anti-Immunglobuline festzustellen, die nach Hyperimmunisierung von Kaninchen mit Fetenseren auftreten und gegen aufgetrennte Seren erwachsener Schweine angesetzt werden.

WELLMANN u.REBLIN (1972c) impfen Schweinefeten unter keimfreien Bedingungen (WORMUTH, 1970) Rotlauf-Adsorbat-Impfstoff oder Erysorb intramuskulär oder in die Amnionhöhle. Die zwischen dem 73. und 90. Trächtigkeitstag geimpften und 3-4 Wochen später serologisch untersuchten Feten weisen positive Rotlaufantikörpertiter auf. Die Schweinefeten mit positivem Rotlauf-Antikörpertiter lassen keine Krankheitserscheinungen nach kutaner Infektion am Tage der Geburt mit virulenten Rotlaufstämmen erkennen.

Bei Feten, die am 60. Trächtigkeitstag geimpft und die 52 Tage später untersucht werden, sind keine Antikörper feststellbar. Die Autoren schließen nicht aus, daß gebildete Antikörpertiter nach 52 Tagen wieder abgeklungen sein können. Schweinefeten, die zwischen dem 73. und 106. Trächtigkeitstag geimpft und bereits 6 Tage später zur Untersuchung gelangen, weisen praktisch keine Antikörpertiter auf. Jedoch sind bei 24 Tage später geborenen Wurfgeschwistern Titer feststellbar. Bei unbehandelten Feten sowie bei Feten, die Impfstoff in die Amnionhöhle erhalten haben, zeigen sich im Serum keine Antikörper.

2. Maternale Immunität in der postnatalen Zeit

Neugeborene Ferkel sind agammaglobulinämisch, jedoch steigt durch Kolostrumaufnahme der Gammaglobulingehalt in den ersten 24 Stunden stark an (JAKOBSEN u.MOUSTGAARD, 1950; STAUB u.BOGUTH, 1956; MILLER, HARMON, ULLREY, SCHMIDT, LUECKE u.HOEFER, 1962 und WELLMANN u.ENGEL, 1963c).

Nach PAYNE u. MARSH (1962) ist das Ferkel in der Lage, noch 106 Stunden nach der Geburt Gammaglobuline über den Darm zu resorbieren, wenn es vorher nur Wasser erhalten oder gehungert hat.

OLSSON (1959b) berichtet, daß Ferkel aus Rinderkolostrum, welches H-Agglutinine gegen *Salmonella paratyphi* A enthält, während der ersten 12 Lebensstunden 11 % Agglutinine und 17 % Immunglobuline über den Darm ins Blut resorbieren.

BROWN, SPEER, QUINN, HAYS u. CATRON (1961) weisen passiv durch das Kolostrum übertragene Antikörper noch 6 Wochen nach der Geburt im Serum von Ferkeln nach.

Nach WELLMANN, LIEBKE u. ENGEL (1962) reicht die Rotlaufantikörperresorption aus dem Kolostrum durch die Ferkel 48 Stunden nach der Geburt noch aus, um einen vollen Schutz gegen eine Rotlaufinfektion zu gewährleisten. Geringe Mengen von Rotlaufantikörpern werden auch noch 120 Stunden postnatal von den Ferkeln aufgenommen.

3. Aktive Immunität in der postnatalen Zeit

Nach STAUB u. BOGUTH (1956) ist keine aktive Antikörperbildung auf abgetötetes *Brucella abortus* - Antigen bei konventionell gehaltenen Ferkeln bis zum Alter von 5-6 Wochen festzustellen.

HOERLEIN (1957) studiert bei jungen Schweinen das Antikörperbildungsvermögen nach Verabreichung von abgetötetem *Brucella abortus* - Antigen.

Kolostrumfrei gehaltene Ferkel zeigen keine Antikörperbildung auf einen primären Antigenreiz während der ersten 3-8 Wochen. Antikörper werden jedoch aktiv zwischen der 6.-11. Lebenswoche gebildet, wenn der sekundäre Antigenreiz 3 Wochen nach dem ersten erfolgt.

Ferkel, die normales, "nicht-immunes" Kolostrum erhalten, bilden Antikörper nach Antigenreiz von der 3. Woche an mit einem Anstieg bis zur 6. Woche. Eine andere Gruppe von Ferkeln bekommt Kolostrum, das mit Antikörpern gegen *Brucella abortus* angereichert ist. Bei diesen mit "immunem" Kolostrum gehaltenen Ferkeln interferieren in der 3.-6. Woche die passiv erworbenen Antikörper mit den aktiv auf *Brucella abortus* gebildeten.

OLSSON (1959a) prüft durch intravenöse Injektion einer *Salmonella paratyphi* A OH-Vakzine die Bildung von Agglutininen bei Ferkeln verschiedenen Alters. Die nach der Geburt immunisierten Ferkel zeigen keine Titer, während die erst am 7. Tag inokulierten Tiere nach 9-13 Tagen alle meßbare Agglutinationstiter aufweisen.

Der antikörperbildende Apparat macht nach OLSSON eine Reifung durch, nach der er die Fähigkeit zur Agglutininbildung gegen *Salmonella paratyphi* A während der 3. Lebenswoche und später erlangt.

STERZL, KOSTKA, RIHA u. MANDEL (1960) finden bei kolostrumfrei ernährten Ferkeln kein Gammaglobulin. Nur nach Einnahme weisen sie Spuren von 10-40 μ g Gammaglobulin nach, das als "unspezifisch" anzusehen ist. Auch mit den feinsten Nachweisen sind keine Antikörper festzustellen; es werden keine Antikörper vom Muttertier übertragen.

Nach BROWN, SPEER, QUINN, HAYS u. CATRON (1961) bilden Ferkel im Alter von 4 Wochen spezifische Antikörper, die auch mit dem Kolostrum übertragen werden.

MILLER, HARMON, ULLREY, SCHMIDT, LUECKE u. HOEFER (1962) finden bei Ferkeln, ähnlich wie OLSSON (1959a), eine aktive spezifische Antikörperbildung gegen *Salmonella pullorum* von der 3. Lebenswoche an. Der Antikörpertiter hat ab der 6. Woche einen 20-fach höheren Wert.

SEGRE u. KAEBERLE (1962b) berichten, daß neugeborene, kolostrumfrei aufgezogene Ferkel Antikörper gegen kurz nach

der Geburt intraperitoneal verabreichtes Tetanus-Toxoid zu bilden vermögen. Nach Injektion im Alter von 3 Wochen erfolgt nur eine geringe Antikörperbildung (SEGRE u. KAEBERLE, 1962a). Gegen Diphtherie-Toxoid bilden die Ferkel keine Antikörper.

SEGRE u. KAEBERLE (1962a) schließen aus ihren Untersuchungen, daß die Formung eines aktiven Antigen-Antikörperkomplexes an das Vorhandensein von geringen Mengen passiver Antikörper gebunden ist.

WELLMANN u. ENGEL (1963a) können im Serum steril geborener, kolostrumfrei aufzogener Ferkel im Alter von 7 Tagen, vereinzelt auch schon nach der Geburt, Gammaglobulin nachweisen.

Nach WELLMANN u. ENGEL (1963b) lassen sich bei am Tage der sterilen Geburt mit Rotlaufantigen geimpften, kolostrumfrei aufgezogenen Ferkeln vom 6. Lebenstag und besonders in der 2. Lebenswoche aktiv gebildete Rotlaufantikörper und schwache Fraktionen von Immunglobulinen nachweisen.

AIKEN u. BLORE (1964) berichten über die Bildung von spezifischen Antikörpern gegen Schweinepest bei neugeborenen Schweinen. Nach Impfung mit lapinisierte Schweinepestvakzine erkrankten 57% der neugeborenen, kolostrumfrei aufgezogenen Schweine nicht. Die Immunität hält 9 - 33 Tage nach der Impfung an.

Nach RIEDER (1968) erreicht die Antikörperproduktion beim Ferkel am 30. Tag nur ein Fünftel von der des 63. Tages. Erst mit 56 Tagen kann ein ausreichender, aktiv gebildeter Antikörperspiegel entstehen. Vom Zeitpunkt der Infektion bis zur Entstehung eines optimalen Titers vergehen 10 Tage, um eine aktive Immunität zu bilden.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. MATERIAL UND METHODE

Die pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchungen wurden an Versuchstieren durchgeführt, die hierfür die Zentrale Versuchstieranlage (Leiter: Dir. und Prof.Dr.G.G.WELLMANN) im Bundesgesundheitsamt Berlin zur Verfügung stellte. Entsprechend den dort bearbeiteten Fragestellungen stammen die Ferkel bzw. Feten aus Gruppen bzw. Würfen mit unterschiedlichen Versuchsanordnungen. Die Ergebnisse sind in der Literaturübersicht unter "Fetale Immunglobulin- und Antikörperbildung" besprochen⁺⁾ .

Um über das Untersuchungsmaterial eine Übersicht zu geben, werden nachfolgend zunächst die Versuchsanordnungen geschildert.

Die Feten stammen von Hausschweinen (HS) oder Miniaturschweinen (Z) und wurden in einem Operationsisolator (WORMUTH,1970) durch Sectio caesarea keimfrei entwickelt.

Die Muttertiere der Versuchstiergruppen wurden 6 bis 52 Tage vor der Schnittentbindung unter keimfreien Bedingungen laparotomiert und die Feten durch die Uteruswand und Eihäute hindurch mit Antigen geimpft oder mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt oder unbehandelt gelassen, wobei die Feten in den vorgelagerten Uterushörnern nach ihrer Lage bestimmt werden konnten. Dadurch war es bei der Schnittentbindung möglich, die behandelten Feten von den unbehandelt gebliebenen zu unterscheiden.

⁺⁾ Diese Untersuchungen sind mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert worden.

1. Kontrolltiere

Als Kontrolltiere dienten 33 während der Trächtigkeit un-
behandelte Feten, die aus 5 Würfen von 2 Hausschweinen und
3 Miniaturschweinen stammten, und 20 Feten aus den Ver-
suchstierwürfen, die unbehandelt blieben bzw. nur mit phy-
siologischer Kochsalzlösung behandelt wurden (s.bei Ver-
suchstiere).

Versuch A: 6 Feten des Muttertieres Z 115 wurden am 112.
Tag der Trächtigkeit durch Sectio caesarea gewon-
nen.

Versuch B: 3 Feten des Muttertieres Z 114 wurden am 112.
Tag der Trächtigkeit durch Sectio caesarea ge-
wonnen.

Versuch C: 7 Feten des Muttertieres HS Paola wurden am
110.Tag der Trächtigkeit durch Sectio caesarea
gewonnen.

Versuch D: 9 Feten des Muttertieres HS Petra wurden am
111.Tag der Trächtigkeit durch Sectio caesarea
gewonnen.

Versuch E: 8 Feten des Muttertieres Z 1861 wurden am 111.
Tag der Trächtigkeit durch Sectio caesarea
gewonnen.

2. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 45 Feten aus 10 Würfen von 8
Miniaturschweinen.

Versuch V: Bei der am 76.Trächtigkeitstag durchgeführten Laparotomie blieb F 3 unbehandelt.
Die Sectio caesarea erfolgte am 112.Tag.

Versuch VI: Bei der am 83.Trächtigkeitstag durchgeführten Laparotomie blieb F 1 unbehandelt.
Die Sectio caesarea erfolgte am 112.Tag.

Versuch VII: Am 75.Trächtigkeitstag wurden F 4 und F 5 des Muttertieres Z 123 mit je 0,5 ml Erysorb i.m. geimpft, F 1 blieb unbehandelt.
Die Sectio caesarea erfolgte am 112.Tag.

Versuch VIII: Am 77.Trächtigkeitstag wurden F 3, F 4 und F 5 des Muttertieres Z 1861 mit je 0,5 ml Erysorb i.m. sowie F 8 und F 9 mit je 0,5 ml und F 6, F 7 und F 10 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. geimpft, F 1 und F 2 blieben unbehandelt.
Die Sectio caesarea erfolgte am 98.Tag.

Versuch IX: Am 73.Trächtigkeitstag wurden F 3, F 4, F 5, F 6, F 10, F 11 und F 12 des Muttertieres Z 117 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. geimpft, F 2 und F 7 erhielten je 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m.
Die Sectio caesarea erfolgte am 96.Tag.

Versuch X: Am 60.Trächtigkeitstag wurde F 1 des Muttertieres Z 1073 mit 0,5 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft.
Die Sectio caesarea erfolgte am 112.Tag.

Versuch XII: Am 73.Tag wurden F 6 und F 7 des Muttertieres Z 117 mit je 1,0 ml Eryso**r**sb i.m. auf der rechten Seite, F 5 mit je 0,5 ml Eryso**r**sb i.m. auf der rechten und linken Seite, F 3 mit 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. und F 1 mit je 0,5 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken und rechten Seite geimpft. F 4 erhielt 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der rechten Seite.
Die Sectio caesarea erfolgte am 102.Tag.

Versuch XIII: Am 84.Trächtigkeitstag wurden F 1 und F 2 des Muttertieres Z 123 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. und F 3 mit 1,0 ml Eryso**r**sb i.m. auf der rechten Seite geimpft. F 5 erhielt 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der rechten Seite.
Die Sectio caesarea erfolgte am 111.Tag.

Versuch XV: Am 81.Trächtigkeitstag wurden F 4 und F 5 des Muttertieres Z 1073 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft. F 1, F 2 und F 3 erhielten je 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m auf der linken Seite.
Die Sectio caesarea erfolgte am 109.Tag.

Versuch XVI: Am 90.Trächtigkeitstag wurden F 6, F 8 und F 9 des Muttertieres Z 122 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft. F 4 und F 5 erhielten je 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der linken Seite.
Die Sectio caesarea für F 4, F 5, F 6, F 8 und F 9 erfolgte am 96.Tag.

Versuch XVII: Am 73.Trächtigkeitstag wurde F 7 des Muttertieres Z 162 mit 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft, F 4 erhielt 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der linken Seite.

Die Sectio caesarea erfolgte am 79.Tag.

Versuch XVIII: Am 76.Trächtigkeitstag wurden F 1, F 2, F 4 und F 5 des Muttertieres Z 161 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft, F 3 erhielt 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der linken Seite.

Die Sectio caesarea für F 3, F 4 und F 5 erfolgte am 82.Tag, für F 1 und F 2 am 106. Tag.

Versuch XIX: Am 106.Trächtigkeitstag wurden F 2, F 3 und F 5 des Muttertieres Z 145 mit je 1,0 ml und F 4 mit 2,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft. F 1 erhielt 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der linken Seite. Die Sectio caesarea erfolgte am 112. Tag.

Versuch XXIII: Am 91.Trächtigkeitstag erhielten F 2, F 4, F 5, F 7 und F 8 des Muttertieres Z 122 je 3,0 ml Rotlaufadsorbat und F 1 und F 6 je 3,0 ml physiologische Kochsalzlösung in die Amnionflüssigkeit injiziert. F 3 blieb unbehandelt. Die Sectio caesarea erfolgte am 112. Tag.

3. Organentnahme und Fixierung

Nach der Schnittentbindung wurden die Feten gewogen, betäubt und zur Serumgewinnung durch Herzpunktion entblutet. Bei der Sektion wurden die Versuchs- und Kontrolltiere pathologisch-anatomisch untersucht. Für die pathologisch-histologische Untersuchung wurden 3 Lymphknoten (Lnn.cervicales superficiales, mesenteriales et iliaci mediales), Thymus, Milz, Leber, Lunge, Niere, Magen und Darm sofort nach der Tötung entnommen. Von Leber, Milz und Thymus wurden die Gewichte bestimmt.

Die Lymphknoten und etwa 4 mm dicke Scheiben der Organe wurden in CARNOYScher Lösung fixiert.

4. Einbettung und Färbung

Die fixierten Gewebsteile wurden in Paraffin eingebettet. Von den Paraffinblöcken wurden 6 μ dünne Schnitte hergestellt und mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt und nach GOMORI versilbert.

B. ERGEBNISSE

1. Befunde in Lymphknoten und Peyerschen Platten

Um in dieser Arbeit eine Übersicht über die histologischen Befunde in den Lymphknoten und in den Peyerschen Platten des Dünndarms der untersuchten Feten in tabellarischer Form geben zu können, werden die Befunde nach bestimmten Merkmalen der Organ- und Gewebsentwicklung in Gruppen zusammengefaßt und diese Gruppen mit Ziffern und Buchstaben bezeichnet.

Dies ermöglicht, die wesentlichen Befunde hier zusammenfassend zu beschreiben und durch Abbildungen zu verdeutlichen. In den nachfolgenden Tabellen und in der Besprechung kann durch Verwendung der Gruppenbezeichnungen auf diese Befunddarstellung Bezug genommen werden.

Die Befunde in den Lymphknoten werden wie folgt eingeteilt:

Gruppe 1: Lymphknoten ohne erkennbare Differenzierung der Sinusoide, "Markstränge" und "Rinde".

Gruppe 2: Lymphknoten mit einem ausgebildeten "retikulären Gewebe" in "Marksträngen" und "Rinde" ohne Einlagerung lymphozytärer Zellen.

Gruppe 3: Ausgebildetes "retikuläres Gewebe"; in kleineren Bezirken bereits Einlagerung lymphatischer Zellen.

Gruppe 4: Ausgebildetes "retikuläres Gewebe"; in ausgedehnten Bezirken Einlagerung lymphatischer Zellen.

- a) ausschließlich diffuse Einlagerung lymphatischer Zellen
- b) mit einzelnen Primärknötchen
- c) mit zahlreichen Primärknötchen

- d) mit Primärknötchen, die bereits mehrere Keimzentrumszellen (Germinoblasten) mit Neigung zur Zentralisation enthalten
- e) deutliche Reaktions- (Keim-) zentren

- ad 1) Bei Versuchsbeginn wurde angenommen, daß Feten aus der 1.Trächtigkeitshälfte zur Untersuchung kommen könnten, deren Lymphknotenstruktur noch aus weitgehend undifferenziertem Mesenchym besteht. Obgleich keiner der für diese Arbeit untersuchten Lymphknoten hier einzuordnen ist, wird diese Gruppe für zukünftige Untersuchungen freigehalten.
- ad 2) Bei Versuchsbeginn wurde angenommen, daß Feten aus dem 1.Drittel der 2.Trächtigkeitshälfte ein in "Markstränge" und "Rinde" differenziertes retikuläres Lymphknotenparenchym noch ohne jede lymphozytäre Besiedlung zeigen könnten. Keiner der für diese Arbeit untersuchten Lymphknoten ist hier einzuordnen. Diese Gruppe wird lediglich für zukünftige Untersuchungen beibehalten.
- ad 3) Die der Gruppe 3 zugeordneten Lymphknoten weisen bereits eine deutlich sichtbare, oft allerdings schmale bindegewebige Kapsel auf. Sie besteht hauptsächlich aus kollagenen Bindegewebsfasern (s.Abb.2 u.7).

Die von dieser Kapsel ausstrahlenden Trabekel sind je nach Schnittführung teils mit, teils ohne Verbindung mit der Kapsel im Lymphknoteninneren erkennbar. Es handelt sich um unterschiedlich breite Züge oder Quer- und Längsschnitte aus kollagenen Faserbündeln (s.Abb.1-4).

In der Umgebung dieser Trabekel treten die Sinusoide als in der Regel breite Spalträume deutlich hervor.

Sie erscheinen bei der H.E.-Färbung leer oder enthalten nur hier und da einzelne mesenchymale Zellen mit wenig chromatinreichen rundlichen Kernen. Gelegentlich begrenzen solche Zellen auch schon endothelartig diese peritrabekulären Räume. Bei der Versilberung tritt in den Sinusoiden ein Geflecht aus imprägnierten Gitterfasern hervor. Diese Fasern besitzen einerseits Verbindung mit dem kollagenen Fasergewebe der Trabekel, andererseits ziehen sie in das lockere Gitterfasergeflecht der "Markstränge" und "Rinde" ein. Unter der Kapsel sind nur stellenweise schmale spaltförmige Hohlräume erkennbar, die den Marginalsinusoiden der Lymphknoten anderer Tierarten entsprechen könnten (s.Abb.1-4, 6, 15-16).

Wenn das Hilusgebiet des Lymphknotens in der Schnittebene dargestellt ist, finden sich in ihm i.d.R. ein oder mehrere endothelausgekleidete dünnwandige Lymphgefäße, die Klappen mit zentral gerichteter Öffnung aufweisen können (s.Abb. 1).

Der Raum zwischen den Trabekeln bzw. zwischen den sie umgebenden Sinusoiden entspricht der Rinde und den Marksträngen der Lymphknoten anderer Tierarten. Rinde und Markstränge sind jedoch in den Lymphknoten der Schweinefeten morphologisch nicht voneinander abzugrenzen und zu lokalisieren, zumal unter Berücksichtigung funktioneller Gesichtspunkte die "Rinde" im Inneren und die "Markstränge" in der Peripherie der Lymphknoten anzunehmen sein würden (s.Abb.2,3, 7 und 13).

Der entsprechende Raum wird in den noch nicht von Lymphozyten besetzten Bezirken von einem lockeren Zell- und Fasergeflecht ausgefüllt. Die Zellen besitzen rundliche, schwach basophile Kerne ohne be-

sonders deutlich hervortretende Kernkörperchen. Die Zellbegrenzung nach außen ist nur andeutungsweise oder nicht zu erkennen (s.Abb.5). Zwischen den Zellen liegen schon bei der H.E.-Färbung erkennbare, schwach eosinophile , wenig scharf konturierte Fasern in einem unregelmäßig dichten Geflecht. Sie färben sich bei van Gieson-Färbung nicht oder kaum rot an. Bei der Versilberung nach Gomori nehmen diese Fasern zwar einen grauschwarzen Farbton an, treten aber auch hierbei nur wenig konturiert hervor (s.Abb.4 u.6). Das beschriebene Gewebe kann als noch nicht vollständig ausdifferenziertes retikuläres Zell- und Fasergewebe angesprochen werden. Aus ihm gehen die Retikulumzellen und die Retikulinfasergeflechte in den Bezirken hervor, die von Lymphozyten besiedelt werden.

Solche Ansammlungen von Lymphozyten treten zunächst in den zentralen Bezirken des Lymphknotens auf. Es handelt sich anfangs um herdförmige Ansammlungen, die erst bei größerer Ausdehnung miteinander verschmelzen und größere Flächen einnehmen. In die Gruppe 3 werden nur Lymphknoten aufgenommen, bei denen diese Lymphozytenansammlungen höchstens ein Drittel der Fläche bzw. des Raumes des retikulären Gewebes einnehmen (s.Abb.2 u.3).

Diese Lymphozytenansammlungen bzw. die in ihrem Bereich auftretenden Knötchenbildungen werden für eine weitere Aufgliederung in Untergruppen herangezogen (s.nachfolgende Buchstaben a bis e). Das retikuläre Zell- und Fasergewebe weist in den von Lymphozyten besiedelten Gebieten Eigenschaften einer weiteren Differenzierung auf. Bei der Versilberung tritt das Fasergeflecht in diesen Bezirken mit der vom ausgereiften lymphoretikulären Gewebe bekannten tiefschwarzen Farbe und scharfen Konturierung hervor (s.Abb. 4,6 u.8). Die Zellen nehmen

die bekannte sternförmige Gestalt der Retikulumzellen an; die Kernmembran und die Kernkörperchen treten deutlicher hervor.

ad 4) Für die dieser Gruppe zugeordneten Lymphknoten treffen alle bereits bei der Gruppe 3 beschriebenen Merkmale zu mit der Ausnahme, daß mehr als etwa ein Drittel des retikulären Gewebes von den nun schon ausgedehnten Lymphozytenansammlungen besetzt ist (s.Abb. 7). Der weiteren Ausreifung entsprechend treten Knötchen häufiger auf. Auch in dieser Gruppe werden diese weiteren Merkmale durch die Buchstaben a - e gekennzeichnet.

ad a) Lymphknoten der Gruppe 3 oder 4 werden zusätzlich mit dem Buchstaben a bezeichnet, wenn die in ihnen auftretenden Lymphozytenansammlungen ausschließlich diffus und ohne Andeutung einer Primärknötchen- oder Reaktionszentrumsbildung vorhanden sind (s.Abb.2,3, 5 u.7).

In Fällen, in denen dies bei der H.E.-Färbung nicht eindeutig entschieden werden kann, wird die gleichmäßige Dichte des Gitterfasernetzes bei der Versilberung nach Gomori in den von Lymphozyten besiedelten Provinzen als Kriterium herangezogen (s.Abb.4, 6 u.8).

ad b) Lymphknoten der Gruppe 3 oder 4 werden mit dem Buchstaben b bezeichnet, wenn sich im Bereich der Lymphozytenansammlungen in geringerer Anzahl dichtere Zellbezirke erkennen lassen, die als Primärknötchen anzusprechen sind (s.Abb.9). Im Bereich dieser Primärknötchen ist das Gitterfasergeflecht deutlich ausgeweitet, in ihrer Peripherie m.o.w. verdichtet

und zirkulär angeordnet (s. Abb. 10).

- ad c) Der Buchstabe c wird verwandt, wenn in den angefertigten Schnitten nicht nur einige wenige, sondern zahlreiche Primärknötchen zu erkennen sind.
- ad d) Lymphknoten der Gruppe 3 und 4 erhalten zusätzlich die Bezeichnung d, wenn Primärknötchen bereits eine Vermehrung von Zellen erkennen lassen, die morphologisch den Keimzentrumszellen zuzuordnen sind (große Zellkerne, große und deutliche Nukleolen, basophiles Zytoplasma). Solche Zellen lassen oft bereits eine Zentralisation im Primärknötchen erkennen, ohne dabei bereits abgesetzte Reaktionszentren zu bilden (s. Abb. 11). Bei der Zuordnung dieser Zellen zu den Germinoblasten werden auch die Ergebnisse der Untersuchungen mit der M e t h y l g r ü n - P y r o n i n -Methode berücksichtigt, die von VIERTEL (1973) an demselben Untersuchungsmaterial durchgeführt wurden.
- ad e) Buchstabe e wird benutzt, wenn in den Lymphknoten Reaktionszentren (Keimzentren) vorhanden sind. Diese treten im Zentrum von Knötchen oder im Bereich ausgedehnter diffuser Lymphozytenansammlungen als helle Zentren auf. In dem lockeren Zellgefüge der Zentren fallen bei der H.E.-Färbung Zellen mit schwach eosinophilem Plasma und schwach anfärbbarem bläschenförmigen Kern auf. Daneben heben sich ovale Zellen ab, die einen schmalen basophilen Plasmasaum und rundlichovale helle Kerne mit mehreren basophilen Kernkörperchen besitzen. Die Zentren können peripher einen verschieden breiten Mantel aus dichtgepackten Lymphozyten haben (s. Abb. 12), oder sie können auch "nackt" ("bare centers") im Lymphknotenparenchym liegen (s. Abb. 13 - 18). Bei der Versilberung nach

Gomori bilden die Gitterfasern in den Zentren ein weitmaschiges, oft unterbrochenes Netzwerk, während peripher ein dichtes, konzentrisch angeordnetes retikuläres Maschenwerk sichtbar wird (s.Abb.16).

Die histologischen Befunde in den Peyerschen Platten werden in derselben Weise wie bei den Lymphknoten nach dem Vorhandensein von lymphoretikulärem Gewebe bzw. Primärknötchen (ohne bzw. mit einigen Germinoblasten) oder Reaktionszentren eingeteilt und bezeichnet (s.Abb.19 u.20).

Zeichenerklärung für die Tabellen auf den
Seiten 43 bis 45

- 1) siehe Versuchsanordnung S.30 ff
- 2)
 - E = Erysorb
 - R = Rotlaufadsorbat } +)
 - N = Physiol.Kochsalzlösung
 - re = rechts i.m.
 - li = links i.m.
 - rl = rechts und links i.m.
 - am = Amnionhöhle
- 3) s.WELLMANN et al.(1972 b,c), HEUNER (1957)
- 4) Erläuterungen der Zeichen
s.S. 36 ff
- +) s.dazu WELLMANN u.REBLIN (1972 c)

2. Befunde in Thymus und Milz

Bei der Beschreibung der histologischen Befunde im Thymus soll zuerst auf die jüngsten untersuchten Schweinefeten im Alter von 79 Tagen eingegangen werden, die aus der Kontrolltier-Gruppe 1 (Fall XVII 4) und aus der Versuchstier-Gruppe 5 (Fall XVII 7) stammen.

Der Thymus des Feten XVII 4 scheint im histologischen Schnitt aus polyedrischen Läppchen zusammengesetzt zu sein, die durch ein lockeres kollagenes Bindegewebe verbunden und kapselartig umgeben sind. In der H.E.-Färbung bestehen die Läppchen aus einer dunkleren, breiteren Rinden- und einer helleren Marksubstanz, die fast scharf voneinander getrennt sind. Im Bereich der Rindenpartien erscheinen die Läppchen durch einstrahlende Bindegewebszüge oft wie eingekerbt. Die Thymusrinde wird durch dicht beieinander liegende Zellen aufgebaut, die der Rinde die dunkle Farbe geben. Zwischen einzelnen Retikulumzellen liegen dicht gedrängt vor allem kleine, runde Lymphozyten mit stark basophilem Kern und schmalem Zytoplasmasaum. Daneben finden sich vereinzelt etwas größere Zellen, deren Kerne eine lockere Chromatinstruktur besitzen. Diese Zellen können den Lymphoblasten zugerechnet werden. Außerdem treten myelopoetische Zellen auf, die auch in den Interlobularsepten anzutreffen sind. In der Versilberung nach Gomori sind die Gitterfasern des Rindenretikulums durch die Vielzahl der eingelagerten Lymphozyten nur spärlich zu sehen.

Das Thymusmark setzt sich vorwiegend aus sternförmigen Retikulumzellen zusammen, die sehr zytoplasmareich sind und rundlich-ovale, chromatinreiche Kerne besitzen. Zwischen den Retikulumzellen liegen vereinzelte Lymphozyten und seltener Granulozyten. Im Mark fallen bei der H.E.-Färbung kugelige Gebilde auf, die sich intensiv eosinophil anfärben. Sie bestehen aus 2-5 oder mehr konzentrisch

angeordneten Retikulumzellen, die große helle Kerne mit 1-2 Nukleolen besitzen. Das Zentrum dieser sog. Hassal'schen Körperchen erscheint hyalin verquollen, teilweise vakuolisiert. Im Thymusmark sind deutlich mehr Gefäße als in der Rinde anzutreffen. Ein spärliches Interstitium aus kollagenem Bindegewebe ist vorhanden. Bei dem 79 Tage alten Kontrollfeten tritt das Mark gegenüber der Rinde noch zurück. Im Vergleich dazu ist das Thymusmark des Feten XVII 7 gegenüber der Rinde schärfer abgesetzt und nimmt einen größeren Raum ein; im Mark erscheinen mehr Hassal'sche Körperchen.

In der weiteren Entwicklung bis zum 112. Tag ergeben sich sowohl bei Kontrolltieren als auch bei behandelten Tieren keine wesentlichen Unterschiede zu dem morphologisch bereits fast vollständig ausgebildeten Thymus der oben beschriebenen Fälle am 79. Tag. Bis zum 112. Tag verändert sich lediglich das Mark-Rinden-Verhältnis zugunsten des Markes; die Interlobularsepten werden schmaler, und die Grenze zwischen Mark und Rinde ist scharf ausgeprägt. Im Mark erscheinen vermehrt Hassal'sche Körperchen.

Ähnlich wie beim Thymus sollen auch die histologischen Befunde in der Milz am Beispiel der 79 Tage alten Feten (Fälle: XVII 4 und 7) beschrieben werden.

Im Alter von 79 Tagen wird die Milz von einer Kapsel umgeben, die in der Versilberung nach Gomori aus mehreren Schichten braunrötlich sich anfärbender kollagener Bindegewebsfasern und einzelnen elastischen Fasern besteht. Gleich strukturierte Trabekel strahlen von der Kapsel ins Milzinnere. Das histologische Erscheinungsbild der Milz wird durch Areale von hämatopoetischen Zellen beherrscht, die den myeloischen und erythroiden Reihen zuzurechnen sind. Die hämatopoetischen Zellnester maskieren zum großen Teil die retikuläre Grundstruktur. Die Zellen der extramedullären Hämatopoese sind rundlich und zeigen in

der H.E.-Färbung eine starke Basophilie ihrer Kerne. Weiterhin fallen Retikulumzellen auf, die sich konzentrisch um endothelausgekleidete kleine Gefäße anordnen. Die Retikulumzellen, erkenntlich an ihren großen, schwach basophilen chromatinarmen Kernen, finden sich auch in locker bis dichter angeordneter Weise zwischen den hämatopoetischen Arealen. In der Versilberung nach Gomori sind nur spärliche retikuläre Fasern im Milzparenchym sichtbar.

Bis zum 112. Tag verändert sich das histologische Erscheinungsbild in der Weise, daß die hämatopoetischen Areale an Zelldichte und Anzahl abnehmen, so daß die retikuläre Struktur und die rote Pulpa sichtbar werden. Die weiße Pulpa wird bei Kontroll- und Versuchstieren durch Einlagerung von wenigen kleinen Lymphozyten in die periarteriolen Retikulumzellmäntel sichtbar.

Die Milzbefunde stimmen bei den Kontrolltieren und behandelten Versuchstieren überein.

3. Befunde in den übrigen Organen

Bei der Sektion wurden auch alle anderen Organe pathologisch-anatomisch untersucht, und von Lunge, Leber, Nieren, Magen und Darm wurden histologische Präparate angefertigt und gemustert. Es konnten weder bei den Kontrolltieren noch bei den behandelten Versuchstieren Veränderungen in diesen Organen festgestellt werden.

C. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die histologischen Befunde der untersuchten Lymphknoten und der Peyerschen Platten des Dünndarmes werden unter Verwendung der auf den Seiten 36 bis 42 (s.auch Abb.1-20) für bestimmte Merkmale der Organ- bzw. Gewebsentwicklung angegebenen Bezeichnungen in einer Tabelle (s.Seiten 43-45) zusammengefaßt. In dieser Tabelle werden die Tiere in Gruppen eingeteilt. Die Gruppe 1 umfaßt die Kontrolltiere, während die Versuchstiere je nach Ausfall der serologischen Untersuchungen bzw. nach dem zeitlichen Abstand zwischen Antigenverabreichung und Schnittentbindung bzw. nach der Art der Applikation den Gruppen 2-6 zugeordnet werden. Innerhalb der Gruppen werden die Tiere in der Reihenfolge ihres Alters bei der Schnittentbindung und pathologisch-anatomischen Untersuchung aufgeführt. Die Ergebnisse werden nachfolgend unter Bezugnahme auf diese tabellarische Übersicht besprochen.

In der Gruppe 1 (Kontrolltiere) kamen 39 unbehandelte und 14 bei der Laparotomie mit physiologischer Kochsalzlösung (links bzw. rechts i.m. oder in die Amnionhöhle) behandelte Schweinefeten zur Untersuchung. Das histologische Erscheinungsbild der Buglymphknoten ist bei der überwiegenden Zahl der Fälle von einem retikulären Gewebe geprägt, in dem die eingelagerten lymphatischen Zellen nur kleine Bezirke in meist zentraler Lage einnehmen. Nur bei 110 - 112 Tage alten Feten werden in 9 Buglymphknoten einzelne Primärknötchen gefunden. Demgegenüber treten in den Darmbeinlymphknoten schon vom 102.Trächtigkeitstag an häufiger Primärknötchen auf. Sie sind in 22 Lymphknoten vorhanden. Den höchsten Entwicklungsgrad weisen in der Regel die Mesenteriallymphknoten auf, in denen schon vom 94.Trächtigkeitstag an vereinzelt Primärknötchen gefunden werden und in denen diese Primärknötchen vom 109.

Trächtigkeitstag an in nunmehr überwiegend weitläufiger von Lymphozyten besiedelten Provinzen auftreten. In den Peyerschen Platten ist das lymphoretikuläre Gewebe in einzelnen bis zahlreichen Primärknötchen angeordnet.

In 3 Darmbeinlymphknoten sowie in 6 Mesenteriallymphknoten und in 4 Peyerschen Platten treten in den Primärknötchen einzelne Germinoblasten auf. In 2 Darmbeinlymphknoten und in 4 Mesenteriallymphknoten sind deutliche Keim-(Reaktions-)zentren zu erkennen. In 3 Fällen korrelierte das Auftreten von Keimzentrumszellen in den Mesenteriallymphknoten mit dem Auftreten von Germinoblasten in den Peyerschen Platten (Fälle XV 1, C 6 und D 4). Dies läßt womöglich den Schluß zu, daß via Darm über abgeschlucktes Fruchtwasser ein Antigenkontakt (abgestoßene Epithelien usw.?) stattgefunden haben kann, von dem die Peyerschen Platten und die regionären Lymphknoten (Mesenteriallymphknoten) zuerst betroffen werden. Diese Annahme wird durch die Beobachtung verstärkt, daß bei Fall XIX 1 der linke Darmbeinlymphknoten nach linksseitiger Behandlung mit physiologischer Kochsalzlösung deutliche Keimzentren aufweist. Ein mit der NaCl-Lösung injiziertes Antigen (ausgestanzte Uteruswandteile ?) könnte die Ursache für die Reaktion in diesem Fall sein.

Die Versuchstier-Gruppen 2,3 und 4 enthalten 30 Schweinefeten im Alter von 94-111 Tagen. Bei der 21-30 Tage, in einem Fall (X 1) 52 Tage vor dem Kaiserschnitt durchgeführten Laparotomie wurden die Feten mit Erysorb bzw. Rotlaufadsorbat auf der linken bzw. rechten Seite oder auf beiden Seiten geimpft. Bei 39 untersuchten Darmbeinlymphknoten von 28 Feten sind in 14 Lymphknoten in den Primärknötchen einige Keimzentrumszellen mit Neigung zur Zentralisation zu finden; in weiteren 17 Lymphknoten von 13 Feten werden deutliche Keimzentren neben einigen bis zahlreichen

Primärknötchen beobachtet. Das erste Auftreten von Germi-
noblasten findet am 94.Tag statt (Fälle IX 10, IX 4, IX 11);
die ersten Keimzentren in Form von "nackten Keimzentren"
(CONWAY,1937 und LENNERT,1961) oder "bare centers"(THOR-
BECKE,1959) werden ebenfalls am 94.Tag nachgewiesen (Fall
IX 12). Auffallend ist, daß eine Germinoblasten- bzw.
Keimzentrenbildung sowohl in den ausgedehnter als auch in
den geringer von Lymphozyten besiedelten Lymphknoten auf-
tritt. Eine bemerkenswerte Beziehung zwischen behandelter
Seite und deutlicher Reaktion im Sinne einer Keimzentren-
bildung in dem gleichseitigen Lymphknoten besteht bei
5 von 7 möglichen Fällen (Fälle XII 3, XVIII 2, XVIII 1,
XIII 2, XIII 3). Bei den verbleibenden 2 Fällen (XII 6,
XIII 1) werden keine wesentlichen Unterschiede in den
jeweiligen rechten und linken Darmbeinlymphknoten gefun-
den. In den Fällen XII 5 (Versuchstier-Gruppe 3) bzw.
XII 1 (Versuchstier-Gruppe 4) wurde Erysoorb bzw. Rot-
laufadsorbat in Dosen von jeweils 0,5 ml den Feten auf
der linken und rechten Seite i.m. gegeben. Die rechten
und linken Darmbeinlymphknoten reagierten in beiden Fäl-
len allerdings nicht in demselben Ausmaß.
Soweit ein Vergleich hinsichtlich eines Erfolgsunterschie-
des zwischen der Behandlung mit Erysoorb bzw. Rotlaufadsor-
bat möglich ist, können keine Differenzen festgestellt
werden. Dagegen finden WELLMANN u. REBLIN (1972c), daß
Adsorbat-Impfstoff einen höheren Rotlauftiter und kräfti-
gere immunoelektrophoretische Reaktionen als Erysoorb her-
vorruft.

Von den 30 Mesenteriallymphknoten sind es 13, die in ih-
ren vereinzelt auftretenden Primärknötchen bereits Germi-
noblasten mit Zentralisation erkennen lassen. In 4 Lymph-
knoten werden neben zahlreichen Primärknötchen Keimzen-
tren gefunden. Die ersten Germinoblasten in Primärknöt-
chen treten wie bei den Darmbeinlymphknoten am 94.Tag auf,

und am 10.2.Tag sind die ersten Keimzentren zu sehen. Die Peyerschen Platten weisen zum überwiegenden Teil in ihren Primärknötchen Germinoblasten auf, wenn die Darmbeinlymphknoten eine entsprechende Reaktion zeigen.

Von den 40 untersuchten Buglymphknoten zeigen 6 in ihren vereinzelt auftretenden Primärknötchen Germinoblasten. Die übrigen Lymphknoten weisen lediglich diffuse Lymphozyteneinlagerungen in kleineren Bezirken auf.

Von den in den Versuchstier-Gruppen 2,3 und 4 insgesamt untersuchten 125 Lymphknoten zeigen 65 keine Reaktion im Sinne einer Germinoblasten- oder Keimzentrenbildung. Die schwache oder fehlende Reaktion in den vom Injektionsort entfernteren Buglymphknoten ist verständlich. Es ist denkbar und muß bei Tieren, die eine positive serologische Reaktion (Versuchstier-Gruppen 3 und 4), aber negative histologische Befunde aufweisen, angenommen werden, daß die entsprechende Immunreaktion in anderen als den untersuchten Lymphknoten stattgefunden hat.

Bei einem Vergleich der Versuchstier-Gruppen 2,3 und 4 untereinander fällt auf, daß in der Versuchstier-Gruppe 2 bei den Fällen VIII 3,7 und 8 sowie XII 3,6 und 7 am 21.-30.Tage nach der Einwirkung des Impfstoffes serologisch keine Antikörper zu erkennen waren, obwohl Wurfigeschwister (Versuchstier-Gruppe 4, Fälle: VIII 5,6,9 und 10 sowie XII 1) serologisch positiv reagierten. Eine Erklärung dafür suchen WELLMANN u.REBLIN (1972c) in der Vermutung, daß bei Impfungen durch die Uteruswand Injektionen nicht oder nur zum Teil den Fetus erreichen könnten.

Dagegen beweisen die histologischen Befunde nunmehr, daß in der Mehrzahl dieser Fälle in einzelnen oder allen untersuchten Lymphknoten und Peyerschen Platten Germinoblasten in den Primärknötchen oder ausgebildete Keimzentren (3 mal in den Darmbeinlymphknoten, 2 mal in den Mesenteriallymphknoten) eine erfolgte Immunreaktion anzeigen.

Eine Erklärung für den negativen Ausgang der serologischen Untersuchung liegt in der Annahme, daß nach 21-30 Tagen die Antikörper im Serum bei einem Teil der Tiere soweit abgesunken sein können, daß die Untersuchung negativ ausfällt. Für diesen Zusammenhang sprechen auch die Befunde der 5 Tiere der Gruppe 3, die histologisch deutliche Lymphknotenreaktionen zeigen, sich in der Agglutinationsprobe bzw. der Wachstumsprobe jedoch nur als schwach positiv erwiesen.

Bei dem Feten X 1 ist der Abfall des Antikörpertiters im Serum mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, denn er wurde im Alter von 60 Tagen immunisiert und erst am 112. Tag schnittentbunden und serologisch und patho-histologisch untersucht. Alle untersuchten Lymphknoten dieses Tieres zeigen die Bildung von Germinoblasten in Primärknötchen und im Falle der Mesenteriallymphknoten werden neben zahlreichen Primärknötchen Keimzentren gefunden. Die Frage, ob bereits 60 Tage alte Feten generell zu einer Immunitätsbildung befähigt sind, kann aus nur einem positiven Versuchsergebnis und bei einer Zeitspanne von 52 Tagen zwischen Impfung und serologischer Erfolgskontrolle nicht genau geklärt werden. Die histologischen Befunde jedenfalls deuten darauf hin, daß 60 Tage alte Schweinefeten eine Immunreaktion entwickeln können, wie dies auch FENNESTAD, BORG-PETERSEN u. BRUMMERSTEDT (1968) durch positive Agglutinationstiter bei 60 Tage alten Schweinefeten nach Behandlung mit attenuierten Leptospirenkulturen feststellen.

In der Versuchstier-Gruppe 5 ("6 Tage-Versuche") kamen 10 Feten zur Untersuchung, die zwischen dem 73.-106. Tage mit Rotlaufadsorbat einheitlich links behandelt und 6 Tage später schnittentbunden wurden. Von den 10 untersuchten rechten Darmbeinlymphknoten reagierten nur 2 mit der Bildung von Germinoblasten in vereinzelt Primärknötchen.

Von den 9 linken Darmbeinlymphknoten dagegen reagierten 4 mit der Bildung von einigen Germinoblasten in einigen bis zahlreichen Primärknötchen, und 2 zeigen deutliche Keimzentren. Die Mesenteriallymphknoten und Peyerschen Platten sind reaktionslos; sie zeigen in der Mehrzahl der Fälle nur vereinzelte bis zahlreiche Primärknötchen. Die Buglymphknoten sind ohne Primärknötchenbildung (Ausnahme: XVIII 4, links).

Obwohl zumindest in den linken Darmbeinlymphknoten eine deutliche Reaktion auf die linksseitige Behandlung erfolgte, waren nach 6-tägiger Impfstoffeinwirkung alle Seren serologisch negativ. Es ist zu vermuten, daß Antikörper in dieser kurzen Zeit noch nicht im Serum erschienen waren. Im Falle des Versuchs XVIII wurden nach der Laparotomie des Muttertieres am 76.Tag 4 Feten linksseitig behandelt und eine erste Schnittentbindung am 82.Tag durchgeführt, bei der nur 2 Feten (XVIII 4 und 5) geboren wurden. Bei einem zweiten Kaiserschnitt am 106.Tag, also 24 Tage später, wurden weitere 2 Feten (XVIII 2 in Versuchstier-Gruppe 3 und XVIII 1 in Versuchstier-Gruppe 4) entbunden. Diese reagierten am Tag der Geburt nach einer Einwirkungszeit des Impfstoffes von 30 Tagen serologisch schwach positiv bzw. positiv. Entsprechend der erfolgten linksseitigen Behandlung zeigen in beiden Fällen die linken Darmbeinlymphknoten deutliche Keimzentren.

In der Versuchstier-Gruppe 6 ("Amnionversuch") wurden 5 Feten eines Wurfs am 91.Tag bei der Laparotomie des Muttertieres mit Rotlaufadsorbat in die Amnionhöhle behandelt und am 112.Tag nach dem Kaiserschnitt serologisch und pathologisch-anatomisch und histologisch untersucht. Die Buglymphknoten sind alle nur diffus in kleineren Bezirken mit Lymphozyten besiedelt, Von den 10 Darmbeinlymphknoten zeigen nur 2 in Primärknötchen einige Germino-

blasten. Demgegenüber reagierten in 3 von 5 Fällen (Fälle: XXIII 4,5 und 8) die Mesenteriallymphknoten und die entsprechenden Peyerschen Platten mit der Bildung von Germinoblasten in den Primärknötchen. Obwohl serologisch keine Antikörper nachgewiesen wurden, dürfte ein Kontakt des Impfstoffes mit den Peyerschen Platten und Mesenteriallymphknoten über abgeschluckte Amnionflüssigkeit stattgefunden haben. Die histologischen Befunde in diesen 3 Fällen deuten an, daß die Wirksamkeit einer oralen Immunisierung bei Feten zumindest nicht ausgeschlossen werden kann, obwohl in den vorgenannten Fällen serologisch negative Antikörpertiter vorhanden waren (s.auch WELLMANN u.REBLIN, 1972c).

Die Frage, ob die lymphozytäre Besiedlung des retikulären Gewebes der Lymphknoten infolge der Antigenbehandlung beschleunigt eintritt, läßt sich wie folgt beantworten: In den untersuchten Buglymphknoten zeigen alle Kontrolltiere und fast alle Versuchstiere lediglich eine lymphozytäre Besiedlung in zentralen, wenig ausgedehnten Bezirken des retikulären Gewebes.

Die Mesenteriallymphknoten sind bei den 109-112 Tage alten Kontrolltieren in 50% der Fälle gering, in den anderen 50% bereits in ausgedehnten Bezirken von Lymphozyten besetzt. Alle jüngeren Kontrolltiere zeigen nur begrenzte Lymphozyteninfiltration.

Dagegen sind bei den Versuchstieren mit Ausnahme von 8 Feten der jüngsten Altersklasse alle Mesenteriallymphknoten in ausgedehnten Bezirken von Lymphozyten besiedelt.

Die medialen Darmbeinlymphknoten besitzen bei den Kontrolltieren in fast allen Fällen nur geringer ausgedehnte Lymphozyteneinlagerungen. Dagegen sind bei den Versuchstieren in fast der Hälfte der Fälle ausgedehnte Bezirke von Lymphozyten besetzt.

Hieraus ergibt sich, daß die Antigenbehandlung offensichtlich nicht nur die Bildung von Keimzentren veranlaßt oder die Bildung von Primärknötchen gefördert, sondern auch die lymphozytäre Besiedlung des Lymphknotengewebes in vielen Fällen beschleunigt hat.

Die histologischen Befunde im Thymus der Kontroll- und Versuchstiere (s.S.46/47) decken sich bezüglich der Organ- und Gewebsentwicklung mit den in der Literatur vorhandenen Angaben (BADERTSCHER,1915b; HAJEK, KOVARU u. KRUML,1969; KRUML et al.,1970 a und KRUML et al.,1970 b). Mit den verwendeten Färbungen konnten in Bezug auf die Entwicklung, den Aufbau und die Zellzusammensetzung dieses Organes keine Unterschiede zwischen unbehandelten Kontrolltieren und behandelten Versuchstieren festgestellt werden.

Dasselbe trifft für die Milz zu, deren Entwicklung den auf den Seiten 47 - 48 beschriebenen Befunden entsprach. Wie bereits auf Seite 48 vermerkt wurde, ließen alle übrigen Organe der Kontrolltiere und Versuchstiere bei den durchgeführten Sektionen und histologischen Untersuchungen keine Veränderungen, insbesondere auch keine Befunde erkennen, die die erwarteten oder eingetretenen Immunreaktionen hätten stören oder überdecken können.

In weiteren wünschenswerten Untersuchungen wäre es angebracht, die Impfungen von Feten zu einem früheren Zeitpunkt als dem 60.Tag durchzuführen, um zu prüfen, ob Schweinefeten schon vorher in der Lage sind, Immunreaktionen zu zeigen. Weiterhin könnte mit anderen Antigenen experimentiert werden, um Vergleiche zu ziehen. Die Applikation von Antigenen kann an anderen Stellen, z.B. in

die Brustmuskulatur versucht werden, um Reaktionen von regionären Lymphknoten zu prüfen. Es wäre ratsam, den "6-Tage-Versuch" auf 8-, 10-, 12- usw. Tage-Versuche auszudehnen, um das erste Auftreten von Antikörpertitern im Serum zu ermitteln. Für zukünftige Versuche wäre zu überlegen, nach einer Erstimpfung eine Zweitimpfung in verschiedenen Abständen durchzuführen, um die Sekundärantwort des antikörperbildenden Apparates zu studieren. Letztlich wäre es wünschenswert, daß der "Amnionversuch" an mehr Versuchstieren und zu früherer Zeit als dem 91. Tag wiederholt wird.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wird nach einer Übersicht über das entsprechende Schrifttum die Entwicklung des lymphoretikulären Gewebes, insbesondere in den medialen Darmbeinlymphknoten, den Mesenteriallymphknoten und den Buglymphknoten bei 45 unter keimfreien Bedingungen am 60. bis 106. Tag der Trächtigkeit mit Rotlauf-Impfstoffen behandelt und am 79. bis 112. Tag der Trächtigkeit durch Schnittentbindung geborenen Schweinefeten beschrieben. Zum Vergleich dienen 53 Kontrolltiere gleicher Altersgruppen.

Bei den histologischen Untersuchungen werden die Hämatoxylin-Eosin-Färbung und die Versilberung nach Gomori zum Nachweis der Gitterfasern verwendet.

In der Besprechung werden insbesondere der Reifungsgrad der untersuchten Lymphknoten und Peyerschen Platten (Ausmaß der lymphozytären Besiedlung, Bildung von Primärknötchen) in Abhängigkeit vom Alter der Feten und die Entwicklung dieser und weiterer reaktiv verursachter Gewebsstrukturen (Bildung von Primärknötchen mit Germinoblasten, Auftreten von Keimzentren) in Abhängigkeit von der Antigenverabreichung diskutiert.

Lymphknoten von 79 Tage alten Feten weisen bereits von Lymphozyten diffus besiedelte zentrale Bezirke auf. Einzelne Primärknötchen werden zum ersten Mal im Mesenteriallymphknoten eines 94 Tage alten unbehandelten Feten beobachtet. Mit zunehmendem Fetalalter treten Primärknötchen häufiger auf, insbesondere in den Mesenteriallymphknoten und in den Peyerschen Platten des Dünndarmes. In anderen Lymphknoten ändert sich die Gewebsstruktur bis zur Geburtsreife kaum.

Einige ältere Kontrolltiere weisen in einzelnen Lymphknoten, besonders in den Mesenteriallymphknoten, Primärknötchen mit Germinoblasten oder sogar Keimzentren auf. Die möglichen Ursachen dieser reaktiven Veränderungen werden diskutiert.

Im Gegensatz zu den Kontrolltieren zeigen die mit Rotlauf-Impfstoffen behandelten Schweinefeten bei der histologischen Untersuchung in der Regel deutliche reaktive Veränderungen in Form einer weiteren Ausbreitung der Lymphozytenbesiedlung, häufigere Bildung von Primärknötchen, häufigeres Auftreten von Primärknötchen mit Germinoblasten und die Ausbildung von Keimzentren.

Diese Reaktionen sind in den regionären Lymphknoten der Impfstelle in fast allen Fällen stark, in anderen Lymphknoten seltener und schwächer ausgeprägt.

Entsprechende Reaktionen treten nicht nur bei Versuchstieren hervor, die 21 bis 30 Tage nach der Impfung positive oder schwach positive Ergebnisse der serologischen Untersuchungen aufweisen, sondern auch bei Tieren, bei denen zu diesem Zeitpunkt keine Antikörper im Serum nachweisbar sind. Sie sind in einer durchschnittlich etwas schwächeren Ausprägung auch bei Tieren feststellbar, die 6 Tage nach der Antigenverabreichung noch keine Antikörpertiter im Serum zeigen. Bei Feten, denen das Antigen über die Amnionflüssigkeit verabreicht wird, treten Primärfollikel mit Germinoblasten überdurchschnittlich häufig in den Peyerschen Platten und in den Mesenteriallymphknoten des Dünndarmes auf.

Im Thymus und in der Milz der mit Antigen behandelten Versuchstiere konnten mit der verwendeten Methodik keine Befunde erhoben werden, die von denen bei gleichalten Kontrolltieren abwichen.

V. ABBILDUNGEN

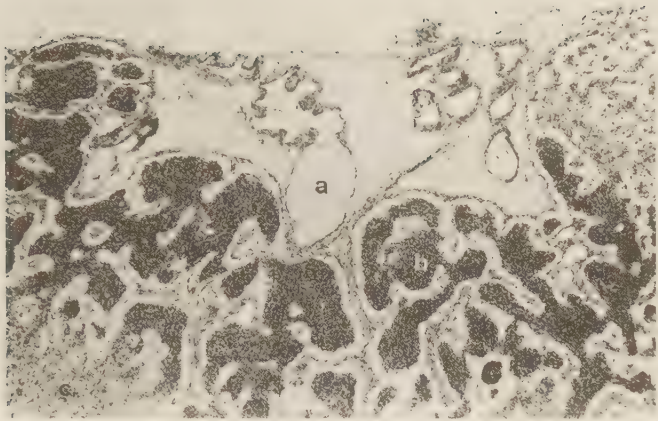


Abb.1: Fall D5, Hilusgebiet im rechten Buglymphknoten eines 111 Tage alten Schweinefetus (Kontrolltier) Afferente Lymphgefäße mit Klappen (a), diffus von Lymphozyten besiedelte retikuläre Bezirke in Hilusnähe (b), lymphozytenfreie retikuläre Bezirke (c). Färbung:H.E. Objektiv:4 Okular:10



Abb.2: Fall C5, linker Buglymphknoten eines 110 Tage alten Schweinefetus (Kontrolltier) Lymphknotenkapsel (a), efferentes Lymphgefäß(b), diffus von Lymphozyten besiedelte retikuläre Bezirke in Trabekelnähe (c). Färbung:H.E. Objektiv: 4 Okular:10

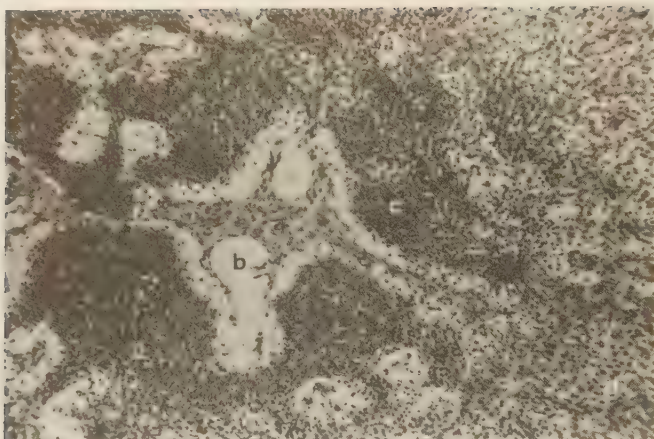


Abb.3: Fall C5, Ausschnitt aus Abb.2
 Bindegewebiger Trabekel (a), peritrabekulärer
 Sinusoidraum (b), diffuse Lymphozytenansammlungen (c),
 lymphozytenfreies retikuläres Gewebe (d)
 Färbung:H.E. Objektiv:10 Okular:10

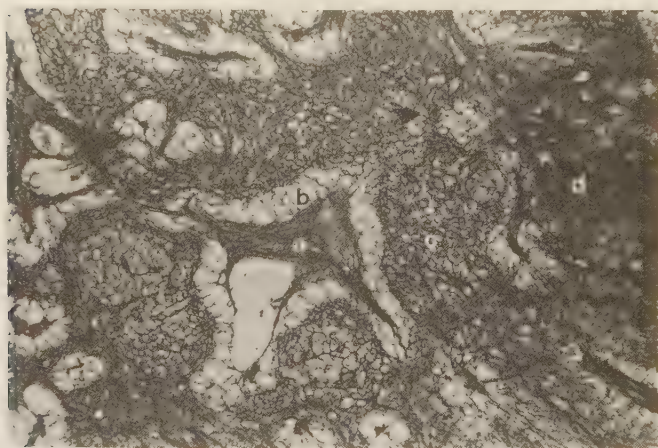


Abb.4: Fall C5, wie Abb.3
 Trabekel mit kollagenen Fasern(a), peritrabekulärer
 Sinusoidraum mit Gitterfasern(b), im Bereich der
 Lymphozyteneinlagerung gut ausgebildetes Gitter-
 fasernetz (c), undifferenziertes Fasergewebe (d)
 Färbung:Gomori Objektiv: 10 Okular:10

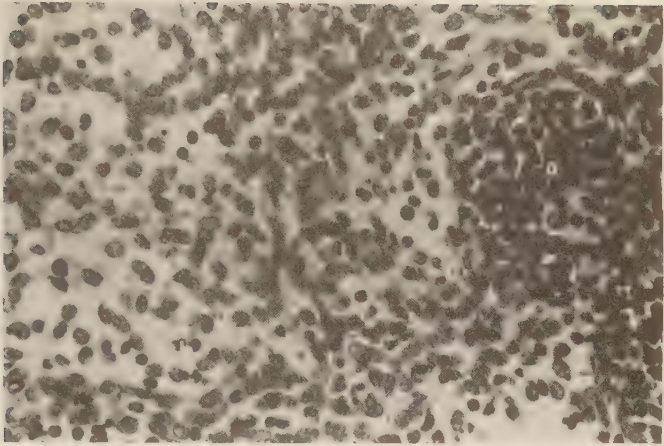


Abb.5: Fall C5, Ausschnitt aus Abb.3

Von Lymphozyten besiedelter retikulärer Bezirk(a),
retikulärer Bezirk mit vereinzelt Lymphozyten(b),
Färbung:H.E. Objektiv: 40 Okular: 10

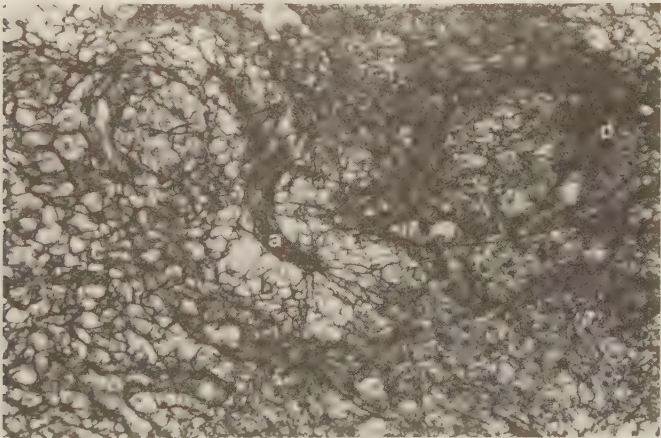


Abb.6:Fall C6, Ausschnitt aus Abb.4

Trabekel mit kollagenen Fasern (a), peritrabekulärer
Sinusoidraum mit Gitterfasern(b), von Lymphozyten
besiedelter Bezirk mit ausgebildetem Gitterfaser-
netz(c), weitgehend undifferenziertes retikuläres
Gewebe (d).
Färbung :Gomori Objektiv: 25 Okular: 10

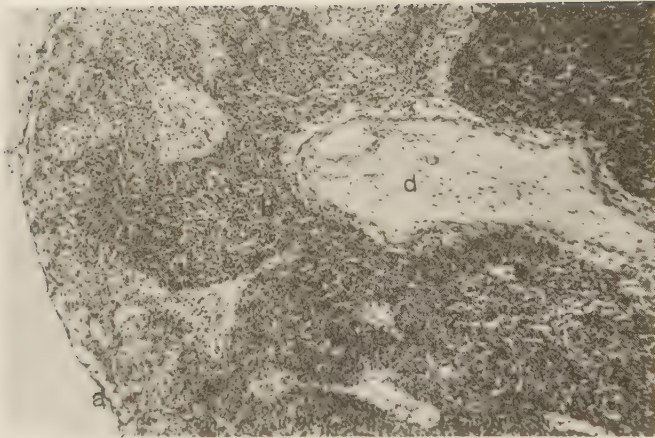


Abb.7: Fall E2, Mesenteriallymphknoten eines 111 Tage alten Schweinefetus (Kontrolltier)
Lymphknotenkapsel(a), diffus von Lymphozyten besiedelte retikuläre Bezirke (b), sehr dicht mit Lymphozyten besiedelter retikulärer Bezirk(c), Hilus(d)
Färbung: H.E. Objektiv: 4 Okular: 10

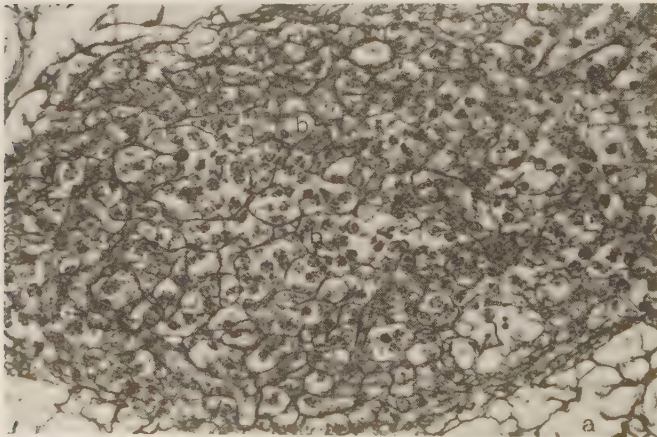


Abb.8: Fall E 2, s. Abb.7
Sinusoidraum mit Gitterfasern(a), im Bereich der Lymphozyteneinlagerung gut ausgebildetes Retikulinfasernetz(b), weitgehend undifferenziertes Faser-
gewebe(c),
Färbung: Gomori Objektiv: 40 Okular: 10

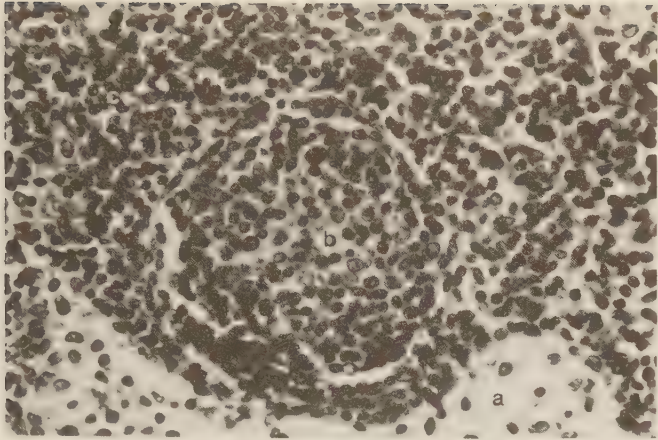


Abb.9: Fall B3, Mesenteriallymphknoten eines 112 Tage alten Schweinefetus (Kontrolltier)
Sinusoidraum (a), rundlich-ovales Primärknötchen mit "konzentrischer" Lymphozytenanordnung (b), diffus mit Lymphozyten besiedelter retikulärer Bezirk(c)
Färbung :H.E. Objektiv: 40 Okular: 10

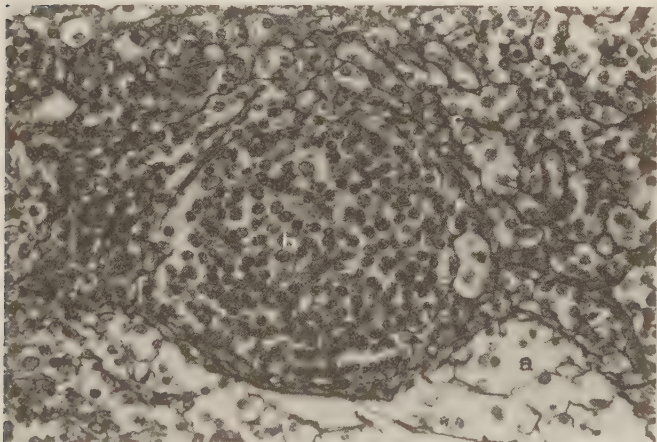


Abb.10: Fall B3, wie Abb.9
Sinusoidraum mit spärlichen Gitterfasern(a), im Bereich des Primärknötchens verdrängtes retikuläres Fasernetz (b), peripherer Gitterfaserring (c)
Färbung :Gomori Objektiv: 40 Okular: 10

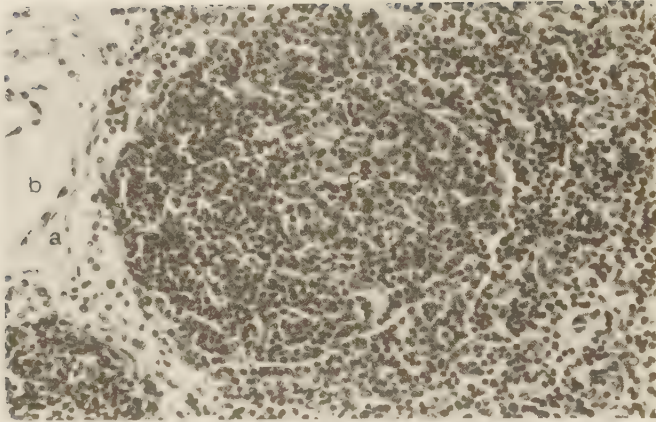


Abb.11: Fall XVIII 2, linker Darmbeinlymphknoten eines 106 Tage alten Schweinefetus (am 76.Tag mit Rotlauf-Adsorbat geimpft, am 106.Tag serologisch schwach positiv)
Trabekel(a), peritrabekulärer Sinusoidraum(b), beginnende Bildung eines Reaktionszentrums(c),
Färbung:H.E. Objektiv: 25 Okular: 10

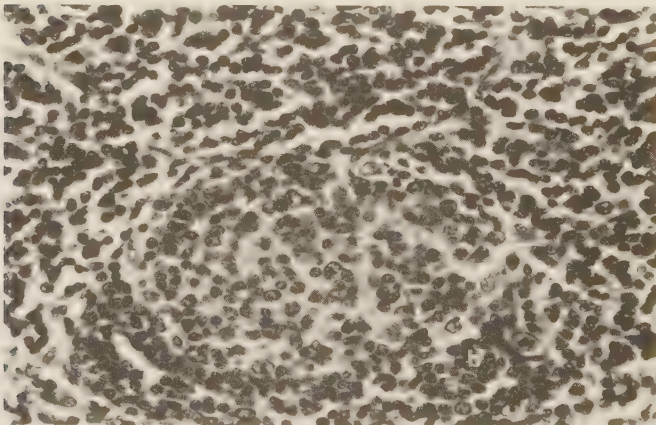


Abb.12: Fall XIX 3, linker Darmbeinlymphknoten eines 112 Tage alten Schweinefetus (am 106.Tag mit Rotlauf-Adsorbat geimpft, am 112.Tag serologisch negativ).
Kleines Sekundärknötchen mit hellem Reaktionszentrum durch Häufung von Germinoblasten(a), angedeuteter Lymphozytenwall(b),
Färbung:H.E. Objektiv: 40 Okular: 10

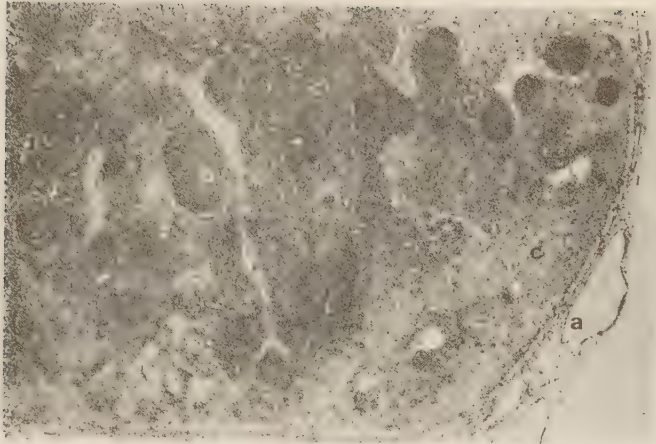


Abb.13: Fall XVIII 2, s.Abb.11

Lymphozytenkapsel mit efferenten Lymphgefäßen(a),
 zahlreiche Reaktionszentren in von Lymphozyten be-
 siedelten retikulären Bezirken (b), lymphozyten-
 freier retikulärer Bezirk(c),
 Färbung: H.E. Objektiv: 4 Okular: 10

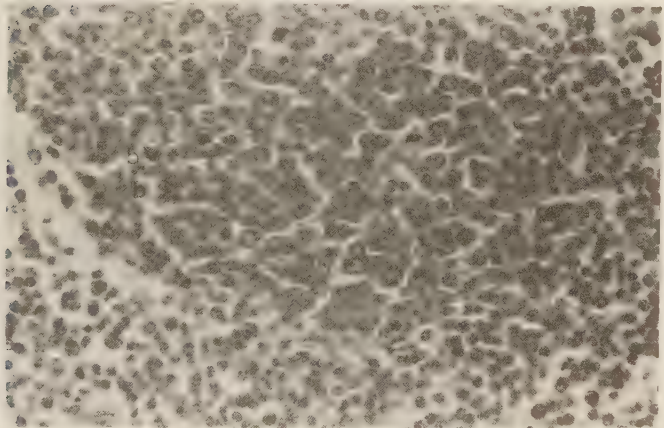


Abb.14: Fall XVIII 2, wie in Abb.13

Reaktions-(Keimzentrums-)zellen(a), Mitose(b),
 Färbung:H.E. Objektiv: 40 Okular: 10

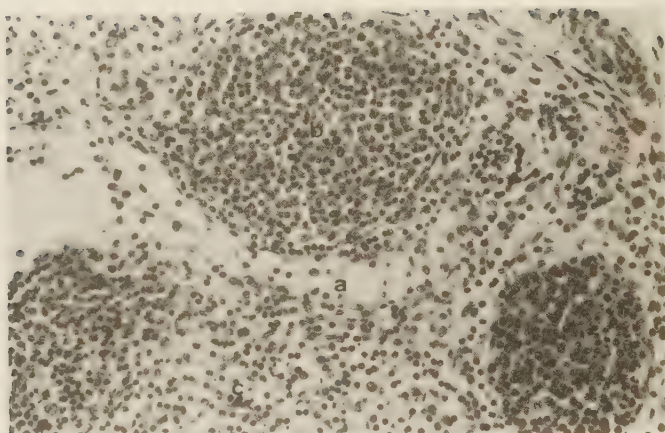


Abb.15: Fall XVIII 2, Ausschnitt aus Abb.13.
Lymphsinus mit Retikulumzellen (a), nacktes Keim-
(Reaktions-)zentrum mit Germinoblasten(b), spär-
lich mit Lymphozyten besiedelter retikulärer Be-
zirk (c)

Färbung: H.E. Objektiv: 25 Okular: 10

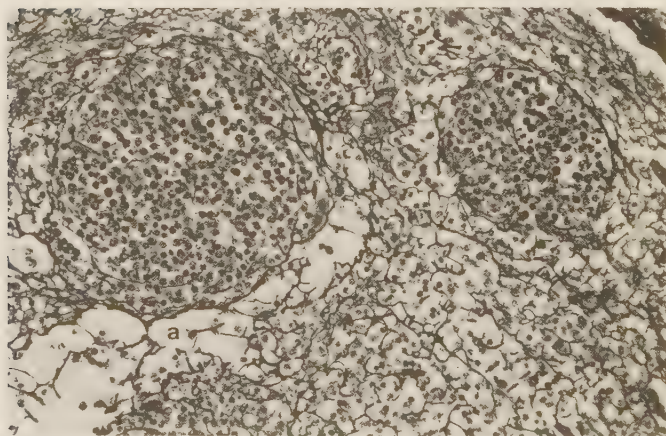


Abb.16: Fall XVIII 2, wie in Abb.15.
Lymphsinus mit spärlichen Gitterfasern (a), Keim-
(Reaktions-)zentrum (b), im Zentrum aufgesprengte
Retikulinfasern (c), peripherer Gitterfaserkranz (d)
Färbung: Gomori Objektiv: 25 Okular: 10

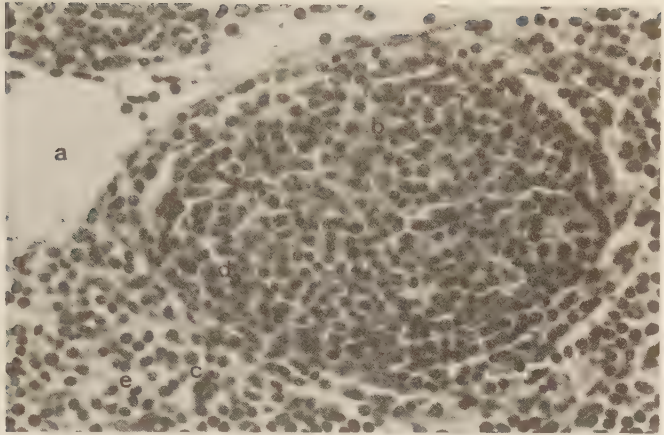


Abb.17: Fall XVIII 2, Ausschnitt aus Abb.13.
Lymphsinus (a), nacktes Keim-(Reaktions-)zentrum(b),
Retikulumzellen(c), Germinalblasten(d), diffus mit
Lymphozyten besiedelter retikulärer Bezirk (e),
Färbung: H.E. Objektiv: 40 Okular: 10

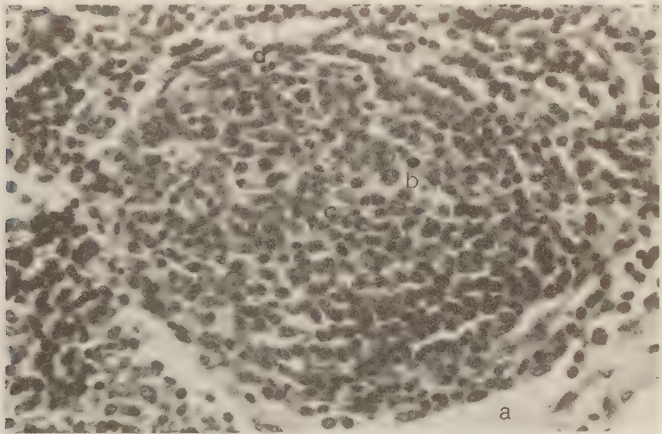


Abb.18: Fall XVIII 2, Ausschnitt aus Abb.13.
Lymphsinus(a), nacktes Keim-(Reaktions-)zentrum
(b) mit Germinalblasten(c), Mitose(d),
Färbung: H.E. Objektiv: 40 Okular: 10

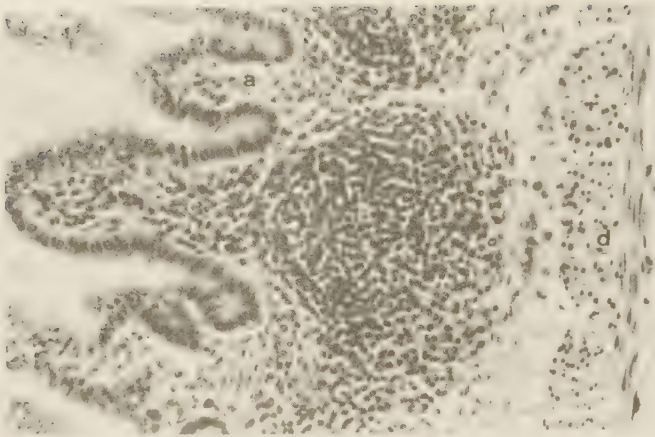


Abb.19: Fall XVIII 1, Ausschnitt aus einer Peyerschen Platte im Ileum eines 106 Tage alten Schweinefetus (am 76.Tag mit Rotlauf-Adsorbat geimpft, am 106.Tag serologisch positiv). Darmzöttchen(a), Tunica submucosa mit Primärknötchen (b), ins Zottenstroma auswandernde Lymphozyten (c), Darmwandmuskulatur(d), Färbung:H.E. Objektiv: 25 Okular: 10

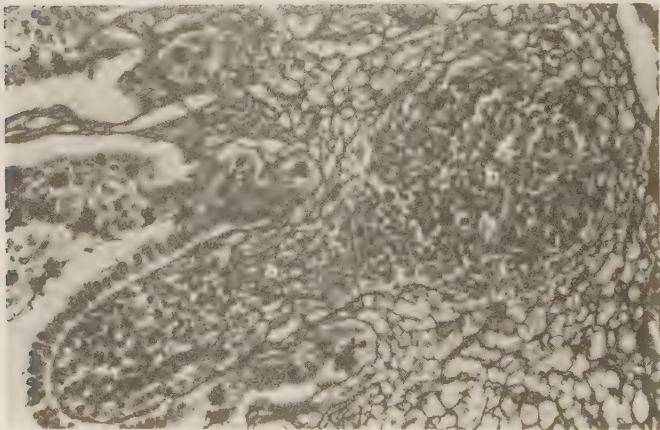


Abb.20: Fall XVIII 1, wie in Abb.19. Darmzöttchen mit Retikulinfasernetz(a), Primärknötchen(b) mit zentral verdrängten Retikulinfasern und peripherem Gitterfasernetz, Färbung: Gomori Objektiv: 25 Okular: 10

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

AIKEN, J.M. und I.C.BLORE (1964)

Immunology of newborn pigs:
Response to lapinized Hog Cholera Virus in
colostrum-deprived and suckling pigs.

Amer.J.Vet.Res. 25, 1134-1140

ANDERSON, J.C. (1972)

The micro-anatomy of the lymph node of germ-free
piglets.

Brit.J.Exper.Path. 53, 37-39

BADERTSCHER, J.A. (1915)

The development of the thymus in the pig.
I. Morphogenesis.

Amer.J.Anat. 17, 317-337; 1915a

BADERTSCHER, J.A. (1915)

The development of the thymus in the pig.
II. Histogenesis.

Amer.J.Anat. 17, 437-493; 1915b

BAUM, H. und H.GRAU (1938)

Das Lymphgefäßsystem des Schweines.

Verlag Paul Parey in Berlin, S.1-15

BAUM, H. und H.HILLE (1908)

Die Keimzentren in den Lymphknoten von Rind,
Schwein, Pferd und Hund und ihre Abhängigkeit vom
Lebensalter der Tiere.

Anat.Anz. 32, 561-584

BELL, E.T. (1906)

The development of the thymus.

Amer.J.Anat. 5, 29-62

BINNS, R.M. (1967)

Bone marrow and lymphoid cell injection of the pig foetus resulting in transplantation tolerance of immunity, and immunoglobulin production.

Nature 214, 179-181

BINNS, R.M. und J.G.HALL (1966)

The paucity of lymphocytes in the lymph of unanaesthetised pigs.

Brit.J.Exper.Path. 47, 275-280

BORN, C. (1883)

Über die Derivate der embryonalen Schlundbogen und Schlundspalten bei Säugetieren.

Arch.mikrosk.Anat. 22, 271-318

BROWN, H., V.C.SPEER, L.Y.QUINN, V.W.HAYS und D.V.CATRON (1961)

Studies on Colostrum-acquired immunity and active antibody production in baby pigs.

J.Anim.Sc. 20, 323-328

CALHOUN, M.L. und E.M.SMITH (1964)

in: Diseases of Swine.

Hrsg.H.W.Dunne, Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, 2.Aufl. S.37-61

CARLENS, O. (1928)

Studien über das lymphatische Gewebe des Darmkanals bei einigen Haustieren, mit besonderer Berücksichtigung der embryonalen Entwicklung, der Mengenverhältnisse und der Altersinvolution dieses Gewebes im Dünndarm des Rindes.

Zschr.Anat.Entw.gesch. 86, 393-493

CAVE,A.J.E. und F.J.AUMONIER (1962)

Lymphnode structure in the Sumatran rhinoceros.
J.Roy.Microsc.Soc. 81, 73-77

CAVE,A.J.E. und F.J.AUMONIER (1963)

Lymphnode structure in Diceros bicornis.
J.Roy.Microsc.Soc., Ser.III, 82, 107-110

CHIEVITZ,J.H. (1881)

Zur Anatomie einiger Lymphdrüsen im erwachsenen
und foetalen Zustande.
Arch.Anat., Anat.Abt., 347-370

CLARK,A.H. (1912)

On the fate of the jugular lymph sacs and the
development of the lymph channels in the neck
of the pig.
Amer.J.Anat. 14, 47-62

CLARK,jr. S.L. (1962)

The reticulum of lymph nodes in mice studied
with the electron microscope.
Amer.J.Anat. 110, 217-257

CONWAY,E.A. (1937)

Cyclic changes in lymphatic nodules.
Anat.Rec. 69, 487-513

DENZ,F.A. (1947)

Age changes in lymph nodes.
J.Path. (Chicago) 59, 575-591

DOUGHRI, A.M., K.P. ALTERA und R.A. KAINER (1972)

Some developmental aspects of the bovine fetal gut.
Zbl.Vet.Med. A, 19, 417-434

EHRICH, W. (1929)

Studies of the lymphatic tissue.
I. The anatomy of the secondary nodules and some
remarks on the lymphatic and lymphoid tissue.
Amer.J.Anat. 43, No.3, 347-371, 1929 a

EHRICH, W. (1929)

Studies of the lymphatic tissue.
II. The first appearance of the secondary nodules
in the embryology of the lymphatic tissue.
Amer.J.Anat. 43, No.3, 385-395, 1929 b

EHRICH, W. (1931)

Studien über das lymphatische Gewebe mit besonderer
Berücksichtigung der Lymphopoese und der Histogenese
der Sekundärknötchen, ihres Schicksals und ihrer Be-
deutung.
Beitr.path.Anat. 86, 287-368

EHRICH, W.E. (1946)

The role of the lymphocyte in the circulation
of the lymph.
Ann.N.Y.Acad.Sc. 46, 823-857

FENNESTAD, K.L., C.BORG-PETERSEN und E.BRUMMERSTEDT (1968)

Leptospira antibody formation by porcine foetuses.
Res.Vet.Sc. 9, 378-380

FISCHELIS, P. (1885)

Beiträge zur Kenntnis der Entwicklungsgeschichte
der Gl.Thyreoidea und Gl.Thymus.
Arch.mikrosk.Anat. 25, 405-440

FISCHER, H. (1937)

Die Veränderungen im Bau des Lymphknotens und die
Bedeutung seines Gefäßsystems. Mit Vorschlägen für
eine sinngemäße Namengebung.
Zschr. mikrosk.-anat.Forsch. 41, 229-244

FLEMMING, W. (1885)

Studien über Regeneration der Gewebe.
Arch.mikrosk.Anat. 24, 50-91

FOX, H. (1908)

The pharyngeal pouches and their derivatives in
the Mammalia.
Amer.J.Anat. 8, 187-250

FRESEN, O. und H.J.WELLENSIEK (1958)

Zur elektronenoptischen Struktur des Lymphknotens.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 42, 353-363

GOLDKUHLE, E. (1927)

Die Lymphknoten des Schweines.
Zschr.mikrosk.-anat.Forsch.8, 365-383

GRAU, H. (1972)

Vergleichende Anatomie des Lymphgefäßsystems.
in: Handbuch der allgemeinen Pathologie.
Bd.III/6, Hrsg.von H.-W.Altmann, F.Büchner, H.Cottier
u.a., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York,
S.39-88

GRUNDMANN, E. (1958)

Die Bildung der Lymphocyten und Plasmazellen im
lymphatischen Gewebe der Ratte.
Beitr.path.Anat. 119, 217-262, 1958 a

GRUNDMANN, E. (1958)

Experimentelle Untersuchungen über die funktionelle
Cytomorphologie der lymphatischen Strukturen bei
Entzündung sowie unter Cortison und DOCA.
Beitr.path.Anat. 119, 377-432, 1958 b

GYLLENSTEN, L. (1950)

The postnatal histogenesis of the lymphatic system
in guinea pigs.
Acta anat. 10, 130-160

GYLLENSTEN, L. (1954)

Influence of experimental infection on the appearance of secondary nodules in the regional lymph nodes of young guinea pigs.

Acta anat. 22, 82-94

HAJEK, P., F.KOVARU and J.KRUML (1969)

The antibody response and morphological changes following immunization of pig fetuses with ϕ x 174 phage.

Fol.microbiol., Praha, 14, 492-495

HAN, S.S. (1961)

The ultrastructure of the mesenteric lymph node of the rat.

Amer.J.Anat. 109, 183-225

HEIBERG, K.A. (1923)

Das Aussehen und die Funktion der Keimzentren des adenoiden Gewebes.

Virchows Archiv path.Anat. 240, 301-307

HEIBERG, K.A. (1924-1925)

Die Lymphocytenproduktion und die Leistungsmittelpunkte mit Phagozyten im adenoiden Gewebe, nebst Bemerkungen über die Verhältnisse in der Thymus.

Anat.Anz. 59, 238-246

HEILMANN, P. (1926)

Über die Sekundärfollikel im lymphatischen Gewebe.

Virchows Archiv path.Anat. 259, 160-178

HELLMAN, T.J. (1921)

Studien über das lymphoide Gewebe. Die Bedeutung der Sekundärfollikel.

Beitr.path.Anat. 68, 333-363

HELLMAN, T. (1943)

Lymphgefäße, Lymphknötchen und Lymphknoten.
in: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des
Menschen. Hrsg. von W.v. Möllendorf.
Springer-Verlag, Berlin, S.173-261

HEUER, G. (1909)

The development of the lymphatics in the small
intestine of the pig.

Amer. J. Anat. 9, 93-118

HEUNER, F. (1957)

Zur Technik serologischer Rotlaufuntersuchungen.

Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 70, 341-360

HOERLEIN, A. B. (1957)

The influence of colostrum on antibody response on baby
pigs.

J. Immunol., Baltimore 78, 112-117

HUNT, A. C. (1968)

Micro-anatomy of the lymph nodes of the pig.

Brit. J. Exper. Path. 49, 338-339

JAKOBSEN, P. E. und J. MOUSTGAARD (1950)

Investigations of the serum proteins in pigs
from birth to maturity.

Nord. vet. med. 2, 812-824

JECKELN, E. (1932/33)

Experimentelle Untersuchungen über Umwandlungen
und Bedeutung der Lymphknötchen.

Beitr. path. Anat. 90, 244-284

KASTSCHENKO, N. (1887)

Das Schicksal der embryonalen Schlundspalten bei
Säugetieren.

Arch. mikrosk. Anat. 30, 1-26

KEIBEL, F. (1897)

Normentafeln zur Entwicklungsgeschichte der
Wirbeltiere, I.

Verlag von Gustav Fischer, Jena

KIHARA, T. (1956)

Entwicklungsgeschichtliche und experimentelle
Untersuchungen über die Retikulumfasern.

Bull.Osaka Med.Sch. Suppl.1, 1-19

KIM, Y.B., S.G.BRADLEY und D.W.WATSON (1966)

Ontogeny of the immune response.

I. Development of immunoglobulins in germfree
and conventional colostrum-deprived piglets.

J.Immunol. 97, 52-63

KINDRED, J.E. (1955)

Quantitative studies on lymphoid tissues.

Ann.N.Y.Acad.Sc. 59, 746-754

KLING, C.A. (1904)

Studien über die Entwicklung der Lymphdrüsen
beim Menschen.

Arch.mikr.Anat. 63, 575-610

KRÖLLING, O. und H.GRAU (1960)

Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikro-
skopischen Anatomie der Haustiere.

Verlag Paul Parey in Berlin u.Hamburg, 10.Aufl.
S.144-169

KRUMML, J., F.KOVARU, J.LUDVIK und I.TREBICHAWSKY (1970)

The development of lymphoid and haemopoietic
tissues in pig fetuses.

Folia Microbiol. 15, 17-22, 1970 a

KRUMML, J., F.KOVARU, M.POSPISIL und I.TREBICHAVSKY (1970)

The development of lymphatic tissue during ontogeny.
in: "Development aspects of antibody formation and
structure", hrsg.von J.Sterzl und J.Riha, Vol.I.

Academic Press, New York and London, 1970 b,
S.35-54

LENNERT, K. (1961)

in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie
und Histologie, (Erster Band/Dritter Teil)
Hrsg.von E.Uehlinger,
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961
S.142-156

LENNERT, K. (1966)

Bildung und Differenzierung der Blutzellen,
insbesondere der Lymphocyten.

Verh.Dtsch.Ges.Path. 50, 163-213

LEWIS, F.T. (1909)

The first lymph glands in rabbit and human embryos.
Anat.Rec. 3, 341-353

MARCHAND, F. (1913)

Über die Herkunft der Lymphocyten und ihre Schicksale
bei der Entzündung.

Verh.Dtsch.Ges.Path. 16, 5-80

MILLER, J.F.A.P. (1966)

Immunity in the foetus and the new-born.

Brit.Med.Bull. 22, 21-26

MILLER, E.R., B.G.HARMON, D.E.ULLREY, D.A.SCHMIDT,
R.W.LUECKE und J.A.HOEFER (1962)

Antibody absorption, retention and production
by the baby pig.

J.Anim.Sc. 21, 309-314

MOE, R. (1960)

Electron microscopic morphology of lymphatic sinuses.

Anat.Rec. 136, 245

MOE, R.E. (1963)

Fine structure of the reticulum and sinuses of lymph nodes.

Amer.J.Anat. 112, 311-335

MOSKOV, M., T.SCHIWATSCHEWA und St.BONEY (1969)

Vergleichshistologische Untersuchung der Lymphknoten der Säuger.

Die Lymphknoten des Delphins.

Anat.Anz. 124, 49-67

MOVAT, H.Z. und N.V.P.FERNANDO (1965)

The fine structure of the lymphoid tissue during antibody formation.

Exper.Molec.Path. 4, 155-188

NOSSAL, G.J.V. (1965)

Self-Recognition.

Ann.N.Y.Acad.Sc. 124, 37-49

NOSSAL, G.J.V., C.M.AUSTIN und G.L.ADA (1965)

Antigen in immunity.

VII. Analysis of immunological memory.

Immunology 9, 333-348

NOSSAL, G.J.V. und O.MÄKELÄ (1962)

Autoradiographic studies on the immune response.

I. The kinetics of plasma cell proliferation.

J.Exper.Med. 115, 209-230

OLSSON, B. (1959)

Studies on the formation and absorption of antibodies and immune globulins in piglets.
I. The formation of H Agglutinins in piglets after vaccination with Salmonella paratyphi A.
Nord.vet.med. 11, 250-273, 1959 a

OLSSON, B. (1959)

Studies on the formation and absorption of antibodies and immune globulins in piglets.
II. The intestinal absorption of antibodies and immune globulins by new-born piglets after the administration of bovine colostrum.
Nord.vet.med. 11, 375-390, 1959 b

ORSOS, F. (1926)

Das Bindegewebsgerüst der Lymphknoten im normalen und pathologischen Zustand.
Beitr.path.Anat. 75, 15-134

ORTEGA, L.G. und R.C.MELLORS (1957)

Cellular sites of formation of gamma globulin.
J.Exper.Med. 106, 627-639

PATTEN, B.M. (1948)

Embryology of the pig.
Verlag: The Blakistan Company, Philadelphia, Toronto,
3.Aufl., 1948, S.173-196

PAYNE, L.C. und C.L.MARSH (1962)

Gamma globulin absorption in the baby pig:
The nonselective absorption of heterologous globulins and factors influencing absorption time.
J.Nutrit. 76, 151-158

PESTANA, C., R.G.SHORTER und G.A.HALLENBECK (1965)

Development of lymphoid tissues in the fetal pig.
J.Surg.Res. 5, 471-475

POLA, A.P. (1966)

Einige neue Angaben über die Entwicklung und
Formierung der Lymphknoten beim Menschen.

Anat.Anz. 118, 27-35

RIEDER, L. (1968)

Über die aktive Antikörperbildung beim Ferkel.

Tierärztl.Umschau 23, 267-271

RINGERTZ, N. und C.A.ADAMSON (1950)

The lymph node response to various antigens;
an experimental-morphologic study.

Acta path.microbiol.Scand. Suppl.86, 1-69

RÖHLICH, K. (1928)

Untersuchungen über die Sekundärknötchen der
Lymphknoten.

Zschr.mikrosk.-anat.Forsch. 12, 254-278

RÖHLICH, K. (1930)

Beitrag zur Cytologie der Keimzentren der Lymph-
knoten.

Zschr.mikrosk.-anat.Forsch. 20, 287-297

ROESSLE, R. und T.YOSHIDA (1909)

Das Gitterfasengerüst der Lymphdrüsen unter nor-
malen und pathologischen Verhältnissen.

Beitr.path.Anat. 45, 110-126

ROTTER, W. (1927)

Über die Sekundärknötchen in den Lymphknoten.

Virchows Arch.path.Anat. 265, 596-616

RUDEBECK, J. (1932)

Experimentelle Untersuchungen über die Sekundär-
knötchen in den Kniekehlenlymphknoten des Kanin-
chens bei Staphylokokkeninfektion.

Virchows Arch.path.Anat. 284, 504-517

RUTQUIST, L. (1958)

Electrophoretic patterns of blood serum from pig fetuses and young pigs.

Amer.J.Vet.Res. 19, 25-31

SABIN, F. R. (1902)

On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig.

Amer.J.Anat. 1, 367-389

SABIN, F. R. (1904)

On the development of superficial lymphatics in the skin of the pig.

Amer.J.Anat. 3, 183-195

SABIN, F. R. (1905)

The development of the lymphatic nodes in the pig and their relation to the lymph hearts.

Amer.J.Anat. 4, 355-389 (1905)

SCHULZE, P. (1965)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Faserbildung und zum Verband der Retikulumzellen in den peripheren Bezirken des Schweinelymphknotens.

Arch.exper.Vet.Med. 19, 1341-1368

SCHULTZ, R. D., J. T. WANG und H. W. DUNNE (1971)

Development of the humoral immune response of the pig.

Amer.J.Vet.Res. 32, 1331-1336

SEGRE, D. und M. L. KAEBERLE (1962)

The immunologic behavior of baby pigs.

I. Production of antibodies in three-week-old pigs.

J.Immunol., Baltimore 89, 782-789, 1962 a

SEGRE,D. und M.L.KAEBERLE (1962)

The immunologic behavior of baby pigs.
II. Production of antibodies in newborn pigs.
J.Immunol. Baltimore 89, 790-793, 1962 b

SORENSEN,G.D. (1960)

An electron microscopic study of popliteal lymph
nodes from rabbits.
Amer.J.Anat. 107, 73-78

STAUB,H. und W.BOGUTH (1956)

Gamma-Globulin- und Antikörperbildung im Säuglings-
alter beim Schwein.
Zbl.Vet.Med. 3, 653-661

STERZL,J., J.KOSTKA, I.RIHA und L.MANDEL (1960)

Attempts to determine the formation and character
of Gamma-Globulin and of natural and immune anti-
bodies in young pigs reared without colostrum.
Fol.Microbiol.,Praha, 5, 29-45

THIEL,G.A. und H.DOWNEY (1921)

The development of the mammalian spleen, with
special reference to its hematopoietic activity.
Amer.J.Anat. 28, 279-339

THORBECKE,G.J. (1959)

Some histological and functional aspects of
lymphoid tissue in germfree animals.
I.Morphological studies.
Ann.N.Y.Acad.Sc. 78, 237-246

TÖNDURY,G. und St.KUBIK (1972)

Zur Ontogenese des lymphatischen Systems.
In:Handbuch der Allgemeinen Pathologie.
III.Bd./ 6.Teil. Hrsg.von F.Büchner, H.Cottier,
E.Letterer u.a.
S.1-38

TRAUTMANN, A. (1926)

Die Lymphknoten (Lymphonodi) von *Sus scrofa*, insbesondere deren Lymphstrom-, Färbungs- und Rückbildungsverhältnisse.

Zschr. Anat. Entw. gesch. 78, 733-755

TRAUTMANN, A. und J. FIEBIGER (1949)

Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere.

Verlag Paul Parey in Berlin u. Hamburg, S. 98-115

VIERTTEL, W.-P. (1973)

Untersuchungen über das Auftreten pyroninophiler Zellen bei mit Rotlauf-Impfstoffen behandelten Schweinefeten unter besonderer Berücksichtigung der Lymphknoten.

Vet. med. Diss., FU Berlin

WÄTJEN, J. (1925)

Über experimentelle, toxische Schädigungen des lymphatischen Gewebes durch Arsen.

Virchows Arch. path. Anat. 256, 86-116, 1925 a

WÄTJEN, J. (1925)

Zur Keimzentrumsfrage.

Verh. Dtsch. Path. Ges. 20, 366-371, 1925 b

WELLMANN, G. und H. ENGEL (1963)

Immunbiologische Untersuchungen an künstlich aufgezogenen Ferkeln.

1. Mitteilung: Über das Serumweißbild bei steril geborenen, ohne Kolostralmilch aufgezogenen Ferkeln in den ersten Lebensmonaten.

Zbl. Bakt.-Abt. I Orig. 190, 243-261, 1963 a

WELLMANN, G. und H. ENGEL (1963)

Immunbiologische Untersuchungen an künstlich aufgezogenen Ferkeln.

2. Mitteilung: Vergleich der Antikörper- mit der Gamma-Globulin-Bildung bei steril geborenen, kolostralmilchfrei aufgezogenen Ferkeln.

Zbl. Bakt.-Abt. I Orig. 190, 262-276, 1963 b

WELLMANN,G. und H.ENGEL (1963)

Immunbiologische Untersuchungen an künstlich aufgezogenen Ferkeln.

3.Mitteilung: Über die Fähigkeit neugeborener Ferkel, Antikörper und Gamma-Globulin aus der Kolostralmilch zu resorbieren.

Zbl.Bakt.-Abt.I.Orig. 190, 408-414, 1963 c

WELLMANN,G., H.LIEBKE und H.ENGEL (1962)

Antikörpergehalt der Sauenmilch und Antikörperresorption durch die Ferkel zu verschiedenen Zeiten nach der Geburt.

Zbl.Bakt.-Abt.I.Orig. 185, 215-229

WELLMANN,G.G., H.-J.WORMUTH und L.E.REBLIN (1972)

Immunreaktionen von Schweinefeten.

1.Mitteilung: Anwendung der Gnotobiotechnik bei experimentellen immunbiologischen Untersuchungen an Feten.

Zbl.Bakt.-Abt.I.Orig. 222, 349-356, 1972 a

WELLMANN,G.G., L.E.REBLIN und H.-J.WORMUTH (1972)

Immunreaktionen von Schweinefeten.

2.Mitteilung: Untersuchungen zum Vorkommen von Immunglobulinen und Antikörpern in unbehandelten Feten.

Zbl.Bakt.-Abt.I.Orig. 222, 357-373, 1972 b

WELLMANN,G.G. und L.E.REBLIN (1972)

Immunreaktionen von Schweinefeten.

3.Mitteilung: Stimulierung der Immunglobulinsynthese durch Impfung.

Zbl.Bakt.-Abt.I.Orig. 222, 374-395, 1972 c

WHITE,R.G. (1960)

The relation of the cellular responses in germinal or lymphocytopoietic centres of lymph nodes to the production of antibody.

In: Mechanisms of antibody formation

Hrsg. von Holub u. Jaroskova,
Czechosl.Acad.of Sci. S.25-29

WISCHNEWEZKAJA, L.J. (1932)

Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Lymphdrüsen.
Zschr.mikrosk.-anat.Forsch. 31, 175-192

WORMUTH, H.-J. (1970)

Laparotomie und Kaiserschnitt-Entbindung unter
keimfreien Bedingungen beim Schwein.
Bundesgesundheitsblatt 15, 205-208

ZIETZSCHMANN, O. und O.KRÖLLING (1955)

Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte der Haustiere.
2.Aufl., Paul Parey Verlag, Berlin-Hamburg

ZOTTERMAN, A. (1911)

Die Schweinethymus als eine Thymus ecto-ento-
dermalis.
Anat.Anz. 38, Nr. 20 u. 21, 514-530

Herrn Professor Dr.H. L o p p n o w, meinem verehrten
Lehrer, danke ich für die Überlassung des Themas und
für die jederzeit gewährte Unterstützung.

Herrn Professor Dr.G.G.W e l l m a n n gilt mein Dank
für die Überlassung der Versuchstiere.

Den technischen Assistentinnen, Frau H.Chudy und Fräulein B.Buschenhagen danke ich für die Unterstützung bei der Anfertigung der histologischen Präparate.

Lebenslauf

Am 30. November 1940 wurde ich, Hans-Jürgen Peter Paul Kordian, als Sohn von Bernhard Kordian und seiner Ehefrau Helene in Berlin geboren.

Von 1946 bis 1954 besuchte ich die Grundschule in Berlin-Pankow. Nach dem Besuch der Oberschule in Berlin-Pankow bis zum Jahre 1958 war ich Schüler der Robert-Koch-Schule in Berlin-Kreuzberg. Dort legte ich am 17. September 1959 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1959/60 studierte ich Rechtswissenschaft in Würzburg und anschließend Medizin bis zum Wintersemester 1964/65 an der Freien Universität Berlin.

Im Sommersemester 1966 wurde ich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Nach Beendigung der Praktikantenzeit in Berlin bestand ich am 10.6.1971 das Staatsexamen und erhielt im Juli 1971 die Approbation als Tierarzt.

Seit dem 1.11.1971 bin ich im Bundesgesundheitsamt Berlin als wissenschaftlicher Angestellter tätig.

